



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biologie Animale

قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Les cardiopathies congénitales : cas de tétralogie de Fallot

Présenté par : KHADDA Rawya

Le : 13/06/2024

BENSSOUICI Manel

Jury d'évaluation :

Présidente : BECHKRI Sakina (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : SAMMAME Ouarda (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examinatrice : BOUDOUKHANE Ibtissem (MCB- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2023 - 2024

REMERCIEMENT

Nous remercions tout d'abord Dieu, le tout-puissant et miséricordieux, pour nous avoir accordé la force et la patience nécessaires à la réalisation de ce travail.

Nos premiers remerciements vont à notre encadrante, Mme SEMMAME O. Nous lui sommes reconnaissantes pour sa patience, ses encouragements, sa sympathie et sa disponibilité de tous les instants. Ses conseils, commentaires, corrections et qualités scientifiques ont été extrêmement précieux pour mener à bien ce travail. Nous avons également été extrêmement sensibles à ses qualités humaines, sa rigueur, son professionnalisme et son ouverture d'esprit. Nous sommes infiniment heureuses et honorées d'avoir réalisé notre mémoire sous sa direction. Aucune expression de gratitude ne sera suffisante pour vous exprimer nos respects et notre reconnaissance.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté d'examiner ce travail. Nous remercions tout particulièrement Madame Bechkri S. qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider notre jury de soutenance, ainsi que Madame Boudokhane I., qui nous a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous sommes très reconnaissantes et respectueuses envers Dr. Madjrroubi pour avoir ouvert ses portes et nous avoir aidés dans la partie pratique de notre étude. Nous remercions également Dr. Saf et Dr.Laid pour leur aide précieuse. Enfin, nous exprimons notre gratitude, pour leurs informations et leurs connaissances en cardiologie, qui ont grandement enrichi notre travail.

Dédicace

*Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui
sont mes chers*

*Chère Maman, Aujourd'hui, alors que les mots se bousculent
et que le silence pèse lourd, je prends la plume pour te rendre
hommage, pour te dire adieu, mais surtout pour te dire
merci. Merci pour tout ce que tu as été, tout ce que tu nous as
donné, et tout ce que tu laisses derrière toi-un héritage
d'amour, de force et de bonté.*

Repose en paix maman chérie

Chère Père Aïssa

*Merci papa pour tout ce soutien dans les moments difficiles
où j'avais besoin de toi, tous mes remerciements, mon
appréciation et mon respect, merci pour vos efforts pour
assurer mon confort et mon bonheur. je dédie mon succès à
vous et à toutes les personnes qui m'ont aimé et m'ont
souhaité bonne chance dans mes études et dans ma vie.*

A Ma sœur Ryma et ses princesses Sadjida et Sidra

*A MON frère Naseraddine et son fils Bahaa eddine et sa
femme Hanane*

A Mon frère Abdessalame et sa femme Khouloud

A Mon frère Mihoub

À ma cousine Hanane
À toute ma famille
À mon binôme Rawya
A mes chères amies
À tous qui me connaissent de près ou de loin

Merci à tous

Manel

Dédicace

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers :

*À mon très cher **Père**,*

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi et j'espère bien qu'un jour je pourrai vous faire oublier un peu votre fatigue.

*À ma chère **Maman**,*

Ma raison de vivre, en témoignage de ma reconnaissance pour sa patience, son amour et ses sacrifices.

*À mes chers frères **Chaaban** et **Mohammed Elchrif***

Les personnes les plus précieuses pour moi, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

À ma sœur,

*Merci à ma petite sœur chérie, à l'unique sœur que j'ai au monde, **Raghd**,*

*À mes **grands-parents**,*

*Puisse-t-elle jouir d'une bonne santé, d'une longue vie et de la prospérité pour ma grand-mère **Zineb**, et mes prières s'élèvent pour l'âme de ma grand-mère paternelle.*

*À mes **cousines**,*

Merci pour leur amour et leur encouragement.

*À mes **amies**,*

***Kawther**, **Lina** et **Romaissa** mes chères copines ; ce succès est le gage de notre belle et sincère amitié. Que Dieu vous bénisse dans votre vie.*

*À ma binôme **Manel**,*

Pour son soutien moral, sa patience et sa compétence tout au long de ce projet.

*À mes **oncles** et mes **tantes**,*

Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie, un grand merci pour Mama Aicha, ma deuxième mère.

Pour finir, à tous ceux que j'aime et qui m'aiment, je dédie ce mémoire.

Rawya

Liste des abréviations

AAP	Académie Américaine de Pédiatrie
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AOS	Syndrome d'Adams-Oliver
ASD	Atrial Septal Defect
CC	Cardiopathies Congénitales
CCP	Champ Cardiaque Primaire
CCS	Champ Cardiaque Secondaire
CEC	Circulation ExtraCorporelle
CIA	Communication InterAuriculaire
CIV	Communication InterVentriculaire
CNV	<i>Copy-NumberVariants</i>
CoA	Coarctation de l'Aorte
CTnC	Troponine c Cardiaque
ECG	ÉlectroCardioGramme
HAD	Hypertrophie Auriculaire Droite
HLHS	<i>Hypoplastic Left Heart Syndrome</i>
HPE	Haut Potentiel Emotionnel
HTA	HyperTension Artérielle
HVD	Hypertrophie du Ventricule Droit
Irx4	Gène Iroquois 4
LVOTO	<i>Left Ventricular Outflow Tract Obstruction</i>
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MCC	Malformation Cardiaque Congénitale
Nf-Atc	<i>Nuclear factor of activated T cells</i>
PCA	Canal Artériel persistant

PVS	Petite Veine Saphène
RA	Acide Rétinoïque
RAR	Récepteur d'Acide Rétinoïque
RSP	Retard Staturo-Pondéral
SID	Domaine d'Interaction Smad
SN	Syndrome de Noonan
SP	Sténose Pulmonaire
TF	Tétralogie de Fallot
TGV	Transposition des Gros Vaisseaux
TGA	Transposition des Grandes Artères
VD	Ventricule Droit
VEGFR3	Récepteur du Facteur de croissance Endothélial Vasculaire 3
VG	Ventricule Gauche
VSD	<i>Ventricular Septal Defects</i>

Liste des figures

Figure 01 :	Atlas 3D de l'anatomie cardiaque	4
Figure 02 :	Schéma anatomique du cœur sain ou pathologique dans le cas de communication interauriculaire et tétralogie de Fallot	9
Figure 03 :	Shunt de <i>Blalock-Taussig</i> classique	21
Figure 04 :	Shunt de <i>Blalock-Taussig</i> modifié	21
Figure 05 :	Structure de la protéine murine GATA 4	24
Figure 06 :	Représentation schématique de la morphogenèse cardiaque A	29
Figure 07 :	Contrôle transcriptionnel du développement cardiaque chez les mammifères	30
Figure 08 :	Répartition géographique des patients	44
Figure 09 :	Répartition des patients selon l'âge	45
Figure 10 :	Répartition des patients selon le sexe	45
Figure 11 :	Répartition des patients selon le degré de consanguinité	46
Figure 12 :	Répartition selon la consommation d'alcool et du tabac chez les parents	49
Figure 13 :	Répartition selon les facteurs environnementaux chez la mère	50
Figure 14 :	Répartition des patients selon les formes de tétralogie de Fallot	51
Figure 15 :	Répartition des patients selon les manifestations cliniques	52
Figure 16 :	Répartition des patients selon le traitement médical	53
Figure 17 :	Répartition des patients selon le traitement chirurgical	54
Figure 18 :	Répartition des patients selon le type de traitement chirurgical	55

Liste des tableaux

Tableau I :	Répartition des patients selon l'âge de la mère	47
Tableau II :	Répartition des patients selon l'âge du père	48
Tableau III :	Répartition des patients selon l'âge du début des symptômes	51
Tableau IV :	Répartition des patients selon l'âge de l'intervention chirurgicale	55

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 1

Partie théorique

Chapitre I : Les Cardiopathies congénitales : cas de tétralogie de Fallot

1. Anatomie du cœur.....	3
2. Physiologie du cœur.....	4
2.1 Physiologie du cœur normal.....	4
2.2 Physiopathologie du cœur	5
3. Cardiopathies congénitales.....	5
3.1 Définition.....	5
3.2 Classification des cardiopathies congénitales	6
4. Tétralogie de Fallot.....	6
5. Embryologie de la tétralogie de Fallot.....	7
6. Anatomie pathologique de la tétralogie de Fallot	7
6.1 Description Anatomico pathologique.....	7
6.1.1 Sténose pulmonaire.....	8
6.1.2 Communication interventriculaire.....	8
6.1.3 Chevauchement de l'aorte.....	8
6.1.4 Hypertrophie du ventricule droit.....	8
6.2 Formes de la tétralogie de Fallot.....	9
6.2.1 Forme classique avec sténose pulmonaire.....	9

6.2.2	forme sévère avec atrésie pulmonaire.....	9
6.2.3	Forme rare avec syndrome de valve pulmonaire absente.....	10
6.3	Anomalies anatomiques associées avec la tétralogie de Fallot.....	10
7.	Épidémiologie.....	10
8.	Étiologie.....	11
8.1	Facteurs environnementaux.....	11
8.1.1	Polluants environnementaux	11
8.1.2	Maladie de la mère durant la grossesse.....	12
8.1.3	Prise de médicament durant la grossesse	13
8.1.4	Exposition à des molécules non-thérapeutiques durant la grossesse.....	13
8.2	Facteurs génétiques.....	15
9.	Manifestations cliniques.....	16
9.1	Signes fonctionnels.....	16
9.2	Signes biologiques.....	17
10.	Diagnostic.....	17
10.1	Diagnostic anténatal.....	17
10.2	Diagnostic postnatal.....	18
11.	Prise en charge.....	19
11.1	Traitement provisoire.....	19
11.1.1	Traitement provisoire médical.....	19
11.1.2	Traitement provisoire chirurgical	19
11.2	Traitement chirurgical définitif.....	20
12.	Évolution et complication.....	21
12.1	Avant la prise en charge.....	21
12.2	Après la prise en charge.....	21
12.2.1	Après la cure palliative.....	21
12.2.2	Après la cure complète.....	21

Chapitre II : Génétique de tétralogie de Fallot

1. Développement cardiaque.....	23
2. Régulation transcriptionnelle du développement cardiaque.....	23
2.1 Formation de tube cardiaque.....	23
2.1.1 Facteurs de transcription de la famille GATA.....	23
2.2 Segmentation du tube cardiaque.....	25
2.2.1 Facteurs de transcription à Boite T.....	25
2.2.2 Facteurs de la famille bHLH.....	27
2.2.3 Facteurs de transcription homéodomaine iroquois.....	27
2.3 Morphogénèse cardiaque.....	27
2.3.1 Facteurs de la famille MEF2.....	27
2.3.2 Facteurs à homéodomains.....	28
2.4 Éléments cis impliquent dans la régulation transcriptionnelle des gènes cardiaques.....	29
3. Régulation épigénétique du développement cardiaque.....	30
4. Génétique de tétralogie de Fallot.....	31
4.1 Gènes impliqués dans la tétralogie de Fallot.....	32
4.2 Syndromes associés avec la tétralogie de Fallot.....	36
4.2.1 Syndrome de charge.....	36
4.2.2 Syndrome de Di George.....	36
4.2.3 Syndrome d'Alagille.....	37
4.2.4 Syndrome de Noonan.....	37
4.2.5 Syndrome Kabuki.....	37

4.2.6 Trisomie 21.....	38
4.2.7 Trisomie 13.....	38
4.2.8. Syndrome d'Adams-Oliver.....	38
4.2.9. Syndrome de délétion 1p36.....	38
4.2.10. Délétions récurrentes.....	39
4.2.11. Duplication réciproque de 1q21.1.....	39
5. Conseil génétique.....	39

Partie pratique

I. Patients et méthodes

1.Cadre d'étude.....	43
2.Population d'étude.....	43
2.1 Critères d'inclusion.....	43
2.2 Critères d'exclusion.....	43
3.Collecte des données.....	43
4. Analyse des données.....	44
5.Éthique.....	44

II. Résultats et discussion

1.Caractéristiques générales de la population.....	46
1.1 Répartition de la population des patients selon l'âge.....	46
1.2 Répartition de la population des patients selon le sexe.....	47
2. Facteur étiologique.....	47
2.1 Consanguinité.....	47
2.2 Antécédent familial.....	48

2. Age de la mère au cours de la grossesse.....	48
2.4 Age du père.....	49
2.5 Facteurs environnementaux chez les parents.....	50
3. Étude des caractéristiques clinique de la tétralogie de Fallot.	51
3.1 Formes de tétralogie de Fallot.....	51
3.2 Age du début des symptômes.....	52
3.3 Symptomatologie.....	52
4. Anomalies associées à la tétralogie de Fallot	53
5.Traitement.....	53
5.1 Traitement médical.....	53
5.2 Traitement chirurgical.....	54
5.3 Age de la réalisation de l'opération.....	55
5.4 Type d'intervention chirurgicale.....	56
6. Évolution.....	57
Conclusion.....	58
Références bibliographiques.....	61

Annexes

Résumés

INTRODUCTION

Les cardiopathies congénitales (CC) sont les malformations fœtales les plus fréquentes, avec un taux de dépistage prénatal d'environ 50 % (Silva *et al.*, 2014 ; Knowles *et al.*, 2017). Elles touchent environ 6 à 8 nouveau-nés sur 1000 et représentent la principale cause de décès infantile liée à des malformations congénitales (Friedberg *et al.*, 2009 ; Clur *et al.*, 2011). La tétralogie de Fallot (TF) est la CC cyanogène la plus courante (Apitz *et al.*, 2009). Elle se caractérise par quatre anomalies : une communication interventriculaire (CIV), une sténose pulmonaire (SP), une aorte à cheval sur le septum interventriculaire, et une hypertrophie du ventricule droit (HVD). Ces défauts entraînent généralement un mélange de sang artériel et veineux dans la circulation systémique, provoquant des symptômes tels que la cyanose et l'hypoxémie (Friedli, 2011).

Bien que son étiologie ait été quasiment inconnue il y a 20-30 ans, des avancées récentes suggèrent une origine probablement multifactorielle (Bailliard et Anderson, 2009). Il s'agit d'une interaction entre des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques. La TF est notamment associée à un diabète maternel mal contrôlé, à la prise d'acide rétinoïque (RA) par la mère durant le premier trimestre de grossesse, à une phénylcétonurie non traitée, à la prise médicamenteuse, aux maladies infectieuses, le tabagisme et la consommation d'alcool (Siwik *et al.*, 2009).

La TF présente une complexité génétique majeure, influencée par des facteurs génétiques significatifs en raison de sa gravité et de sa complexité anatomique. Son architecture génétique est complexe, avec des similitudes et des différences par rapport à d'autres malformations cardiaques congénitales (MCC). Globalement, elle montre une diversité génétique, avec plusieurs variantes pouvant produire des résultats cliniques similaires, mais avec une expression variable selon chaque variante génétique individuelle. Ces changements sont souvent multigéniques, impliquant une diminution ou une augmentation du dosage génique de plusieurs gènes, et peuvent être spontanés ou hérités (Anne *et al.*, 2023). De plus, des anomalies chromosomiques associées à la trisomie 21, 18 et 13 ont été identifiées (Maeda *et al.*, 2000). Une microdélétion au niveau du chromosome 22, est une anomalie chromosomique qui est également associée au syndrome de Di George ou au syndrome vélocardiofacial, souvent caractérisé par une atteinte cardiaque de type TF (Gioli-Pereira *et al.*, 2008).

Notre étude revêt une importance significative dans le contexte de notre pays, car elle représente la première tentative systématique pour comprendre les caractéristiques épidémiologiques et cliniques chez les patients atteints de tétralogie de Fallot dans notre

population. Jusqu'à présent, peu d'attention a été portée à cette condition spécifique au niveau local, ce qui limite notre capacité à fournir des soins adaptés et à améliorer les résultats à long terme pour ces patients.

En mettant en lumière les défis uniques rencontrés par les patients atteints de tétralogie de Fallot dans notre contexte national, notre étude peut fournir des informations cruciales pour guider les futures décisions cliniques, les politiques de santé publique et les efforts de sensibilisation. En comprenant mieux la présentation clinique et les résultats de cette maladie dans notre pays, nous pouvons identifier les lacunes dans la prise en charge actuelle et formuler des stratégies pour améliorer les résultats cliniques et la qualité de vie des patients.

À cet effet nous avons assigné comme objectifs de :

- ✓ Déterminer la prévalence des facteurs de risque les plus communs à la TF
- ✓ Entrevoir l'aspect clinique et thérapeutique de TF.
- ✓ Examiner l'évolution et les complications de la maladie avant et après traitement.

CHAPITRE I

LES CARDIOPATHIES CONGÉNITALES :

CAS DE TÉTRALOGIE DE FALLOT

1. Anatomie du cœur

Le cœur à peu près la taille d'un poing fermé, pèse entre 250 et 350 g et bat environ 100 000 fois par jour, soit 2,5 milliards de fois au cours d'une vie moyenne.

Le cœur, un organe musculaire vital et central, est revêtu à l'intérieur par l'endocarde, qui se prolonge en endothélium vasculaire, et à l'extérieur par le péricarde viscéral ou épicarpe.

Composé du myocarde, formé de fibres auriculaires et ventriculaires, il fonctionne comme un muscle creux strié, assurant la propulsion rythmique du sang à travers les vaisseaux. Les quatre cavités cardiaques (2 oreillettes et 2 ventricules) se situent dans le médiastin antérieur, entre les poumons, reposant sur le diaphragme, derrière le sternum, et devant la colonne vertébrale. La forme pyramidale triangulaire du cœur, avec un grand axe oblique en avant, à gauche et en bas, ainsi qu'une base en arrière et à droite, positionne la pointe au 5e espace intercostal gauche.

La nutrition du cœur est assurée par les artères coronaires, branches de l'aorte, comprenant l'artère coronaire droite et gauche, cette dernière se divisant en artère inter ventriculaire antérieure et artère circonflexe. Le myocarde, un muscle strié, ne répond pas à la volonté, se contractant sous l'excitation de l'onde propagée par les cellules musculaires ordinaires. Le tissu nodal spécialisé assure une excitation normale et une conduction intracardiaque. L'innervation du cœur est riche, impliquant des fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques (Iatromouille, et Lintz, 2005 ; Aziouaze, 2014 ; Shaffer *et al.*, 2023).

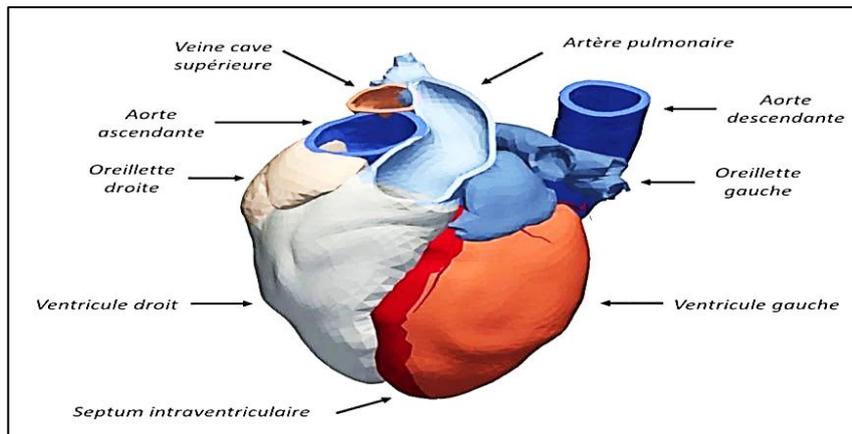


Figure 01 : Atlas 3D de l'anatomie cardiaque (Hoogendoorn *et al.*, 2013)

2. Physiologie du cœur

2.1 Physiologie du cœur normal

La physiologie du cœur normal implique un processus complexe de contraction (systole) et de relaxation (diastole) coordonnées pour assurer une circulation sanguine efficace. Le cycle cardiaque commence par la contraction des oreillettes, suivie par celle des ventricules, permettant ainsi le remplissage et l'éjection du sang (Pollok et Makaryus, 2022).

La régulation du rythme cardiaque implique une composante électrique, initiée au nœud sinusal et propagée à travers les oreillettes, puis aux ventricules (Cooreman, 2022 ; Mitchell, 2023). Les valves cardiaques régulent le flux sanguin à travers les cavités cardiaques, tandis que le débit cardiaque dépend de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique (Armstrong, 2022). Le cœur s'adapte aux besoins du corps en ajustant son débit cardiaque en fonction de l'activité métabolique et du niveau d'oxygène (Douard *et al.*, 2009).

La circulation sanguine inclut la circulation systémique et pulmonaire, avec des caractéristiques distinctes pour chaque système. La pression artérielle est une mesure importante de la pression sanguine à l'intérieur des artères, tandis que le système nerveux autonome régule l'activité cardiaque en réponse à divers stimuli (Aumont *et al.*, 2009).

2.2. Physiopathologie du cœur

La physiopathologie cardiaque couvre une gamme de troubles et de maladies qui altèrent la structure et la fonction du cœur.

- L'insuffisance cardiaque, où le cœur ne peut pas pomper efficacement le sang, entraînant une diminution de la perfusion sanguine des tissus et un risque accru de défaillance circulatoire (Soulimani,2018).
- Les troubles du rythme cardiaque, tels que la fibrillation auriculaire et les blocs auriculo-ventriculaires, sont également courants, en particulier chez les personnes âgées, et peuvent être associés à des pathologies cardiaques sous-jacentes (Guize *et al.*,2006).
- Les cardiomyopathies, qui affectent le muscle cardiaque, incluent des conditions telles que la cardiomyopathie dilatée, hypertrophique et restrictive, ainsi que la non-compaction du ventricule gauche (VG). Les valvulopathies impliquent des anomalies des valves cardiaques, telles que l'insuffisance et la sténose valvulaire, qui peuvent altérer la circulation sanguine et entraîner des symptômes cliniques (Estelle, 2018).
- Les maladies coronariennes, principalement causées par l'athérosclérose des artères coronaires, sont une cause majeure de morbidité et de mortalité, avec des présentations cliniques telles que l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde (Said Aissa, 2015_2016).
- Les MCC ou les CC présentes à la naissance, peuvent affecter le développement normal du cœur et de ses vaisseaux sanguins, nécessitant souvent une intervention médicale ou chirurgicale (Jacqueline et Rossant, 2019).

3. Cardiopathies congénitales

3-1 Définition

Les CC sont des anomalies du cœur qui se développent pendant la formation du fœtus. Contrairement à ce qui est héréditaire, une MCC ne doit pas nécessairement être transmise de génération en génération et peut résulter d'un incident unique. Ces malformations varient considérablement, allant de problèmes mineurs compatibles avec une croissance normale à des anomalies graves mettant en péril la survie du nouveau-né. Elles sont d'une grande diversité et nécessitent une évaluation spécialisée en raison de leurs complexités (Bonnet, 2006). L'exemple le plus fréquent dans les CC est la TF.

3.2 Classification des cardiopathies congénitales

La classification des CC repose sur des critères anatomiques, embryologiques et physiopathologiques. Elle divise le cœur en segments comme les oreillettes, les ventricules et les gros vaisseaux examinant les connexions entre eux pour détecter des anomalies. La classification embryologique identifie les anomalies génétiques et familiales, tandis que la classification physiopathologique est la plus couramment utilisée, car elle explique les manifestations cliniques et radiologiques des CC, ainsi que leur pronostic. Elle se divise en quatre principaux groupes :

- Shunt gauche-droite, caractérisé par un flux sanguin anormal de la circulation systémique vers la circulation pulmonaire.
- Malformations obstructives, responsables d'une gêne à l'éjection ventriculaire ou d'un obstacle au retour veineux.
- Shunt droite-gauche ou cardiopathies cyanogènes, qui entraînent une coloration anormale de la peau et des muqueuses due à un mélange de sang artériel et veineux dé saturé.
- Cardiopathies complexes, définies par des anomalies anatomiques telles qu'il est impossible d'envisager une réparation chirurgicale conduisant à un cœur
- Comportant deux ventricules et/ou deux valves auriculo-ventriculaires natives (Oulahbib,2017 ; Banou, 2020)

La TF fait partir des CC cyanogènes avec shunt droit gauche et les cardiopathies complexes, Ce shunt implique une contamination de la circulation systémique par du sang veineux. La contamination se fait par deux voies : CIV - car les pressions sont plus élevées à droite qu'à gauche à cause de la sténose pulmonaire et dextroposition de l'aorte au-dessus du ventricule droit (VD) (Charrière, 2012).

4. Tétralogie de Fallot

La TF est la CC la plus fréquente, elle représente 5 à 10 % de l'ensemble des CC chez les nouveaux - nés vivants. Bien que cette anomalie ait été identifiée précédemment, c'est en 1888 que le Marseillais Fallot lui attribue le nom de « tétralogie », mettant en avant la présence de quatre anomalies distinctes : la CIV, la SP, la dextroposition de l'aorte et l'HVD (Arthur, 1850_1911 ; Friedli, 2004 ; Abbara, 2017).

5. Embryologie de la tétralogie de Fallot

Pendant la période embryonnaire, le cœur se forme à partir de la troisième semaine de vie intra-utérine, atteignant sa structure définitive vers la fin de la période embryonnaire, vers la 10ème semaine de vie. Ce processus implique des mécanismes cellulaires complexes, tels que la migration, la différenciation et l'apoptose sélective, ainsi que la réorganisation dans les trois dimensions de l'espace. Les recherches sur les modèles animaux ont permis d'identifier les gènes, les facteurs de transcription et les interactions cellulaires qui régulent la morphogénèse cardiaque, offrant ainsi une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents aux MCC (Tararbit, 2014).

L'embryogenèse du TF implique un déplacement antérosupérieur et droit variable du septum canal, qui normalement sépare les VD et les VG. Ce déplacement entraîne une obstruction de la voie pulmonaire, créant une sténose infundibulaire pulmonaire à la sortie du VD ainsi qu'une CIV importante due à un mauvais alignement. L'aorte, positionnée derrière le septum canal, chevauche partiellement le VD, entraînant des degrés variables de recouvrement du septum interventriculaire. Le quatrième élément décrit par Fallot, l'HVD d'adaptation, découle de la surcharge de pression dans le VD, conséquence de la s et de l'adaptation aux pressions systémiques (Coulibaly, 2022)

6. Anatomie pathologique de la tétralogie de Fallot

6.1 Description anatomopathologique

Au niveau anatomique, la TF se caractérise par quatre anomalies principales : une obstruction dans la voie d'éjection du VD, une CIV, une aorte chevauchante, et une HVD. Chaque anomalie peut varier en gravité et d'autres anomalies peuvent être présentes, formant ainsi un spectre morphologique. La déviation antérieure et supérieure du septum infundibulaire est une caractéristique commune, mais des variations significatives existent dans l'anatomie de la CIV, la nature des SP infundibulaire et valvulaire, ainsi que dans le degré de chevauchement aortique, ce qui entraîne des variations dans les conséquences hémodynamiques (Gisella, 2012).

6.1.1 Sténose pulmonaire

La SP présente de manière variable en termes de localisation et de gravité, est une caractéristique constante. Principalement musculaire, mais parfois associée à un anneau

fibreux, et dont la gravité peut varier, mais qui revêt une importance pronostique significative. Elle peut affecter toute la voie d'éjection du VD, y compris l'infundibulum, la valve pulmonaire, l'anneau pulmonaire, le tronc et les branches de l'artère pulmonaire.

La sténose infundibulaire, la plus courante dans cette condition, présente trois formes de gravité croissante : basse, haute et diffuse, avec des variations dans le développement de l'infundibulum et des valves pulmonaires. La sténose valvulaire est souvent liée à la sténose infundibulaire, se manifestant par une fusion commissurale ou une hypoplasie de l'anneau pulmonaire. Le tronc de l'artère pulmonaire est souvent hypoplasique près de l'anneau pulmonaire, mais s'élargit progressivement vers sa bifurcation. Les sténoses proximales des branches de l'artère pulmonaire sont rares, principalement sur la branche gauche, tandis que les sténoses distales sont exceptionnelles, souvent associées à des conditions telles que la rubéole congénitale ou le syndrome de Noonan (Khayat, 2018).

6.1.2 Communication interventriculaire

La CIV généralement large, située en position supérieure. Elle est principalement de type péri-membraneux et sous-aortique, entourée par le septum trabécule, le corps central fibreux et un septum infundibulaire déplacé. Elle est recouverte par l'aorte et parfois une seconde communication musculaire peut être présente. Le système de conduction cardiaque chez ces patients montre que le sinus et le nœud atrio-ventriculaire sont positionnés normalement. Le faisceau de His emprunte un trajet similaire à celui des patients avec une CIV isolée (Elyandouzi, 2012).

6.1.3 Chevauchement de l'aorte

Le chevauchement de l'aorte est causé par un désalignement entre le septum infundibulaire et le septum trabécule, entraînant une rotation de la racine de l'aorte. Cela déplace les sinus de Valsalva, affectant leur position relative. Ce chevauchement peut varier en degré, allant de minime à plus de 50 %, Parfois associé à des formes de communication entre les ventricules. Malgré cela, la continuité mitro-aortique est maintenue dans la TF (Mbaye, 2009).

6.1.4 Hypertrophie du ventricule droit

L'HVD une adaptation à la surcharge chronique de pression, souvent due à une CIV et un chevauchement aortique. Cette condition entraîne une pression systémique constante dans le

VD, conduisant à une fibrose myocardique pour compenser cette hypertension persistante. De plus, l'HVD peut entraîner un positionnement plus postérieur de VG/VD (Gisella, 2012).

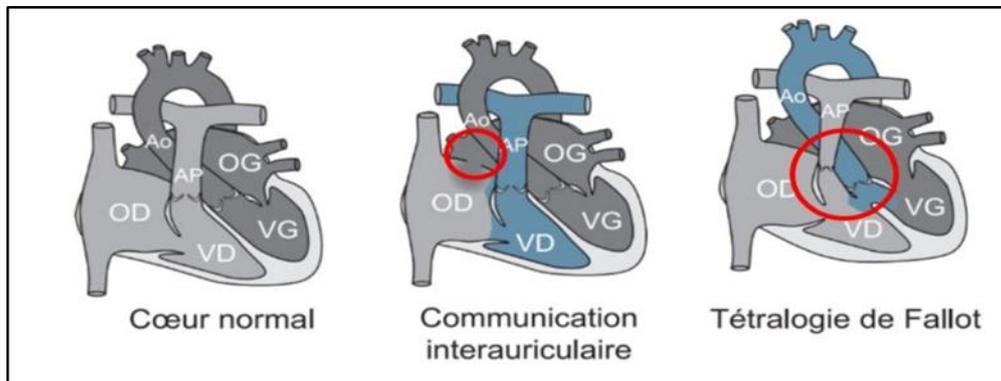


Figure 02 : Schéma anatomique du cœur sain ou pathologique dans le cas de communication interauriculaire et tétralogie de Fallot (Rochais *et al.*, 2019)

6.2 Formes de la tétralogie de Fallot

6.2.1 Forme classique avec sténose pulmonaire

La forme classique se caractérise par quatre défauts anatomiques distincts. Cependant, il est plus clair de la comprendre comme le résultat complexe d'une déviation antérieure du septum interventriculaire lors du développement du cœur in utero. Cette déviation entraîne plusieurs anomalies : une CIV, un chevauchement de l'aorte sur le septum interventriculaire, une compression de la voie de sortie du VD conduisant à une SP, et une HVD dû à une augmentation de la pression pulmonaire chronique. Bien que trois des anomalies découlent d'un défaut de formation initiale, tandis que la quatrième est une conséquence chronique qui se manifeste progressivement, le terme de « tétralogie » reste utilisé par tradition (Bridier, 2020).

6.2.2 Forme sévère avec atrésie pulmonaire

Dans les cas graves de TF, le sous-développement de la voie de sortie du VD au niveau sous-pulmonaire et valvulaire peut entraîner une obstruction totale du flux sanguin. Parfois, cette obstruction est due à une valve pulmonaire imperméable sous forme de membrane, empêchant le sang d'atteindre directement la circulation pulmonaire par le VD. Certains patients développent des artères collatérales aorte pulmonaire pour acheminer une partie du sang non oxygéné vers les poumons, assurant une oxygénation minimale. Ces artères collatérales, variables en diamètre et en nombre, peuvent être plus ou moins efficaces et

sinueuses, étant donné que l'artère pulmonaire native est souvent hypoplasique ou absente, la correction chirurgicale de l'atrésie pulmonaire nécessite l'insertion d'un conduit VDAP. La plupart des patients nécessitent ce conduit, sauf ceux avec une valve imperforée et un arbre pulmonaire bien développé. Cette intervention est standard pour les patients atteints d'atrésie et comporte un risque accru de réintervention par rapport à la correction de la forme classique de la TF (Blais, 2021).

6.2.3 Forme rare avec syndrome de valve pulmonaire absente

Le syndrome de valvule pulmonaire absente est une CC rare associée à CIV. Cette condition est considérée comme une variante rare de la TF, connue sous le nom de TF avec syndrome de valvule pulmonaire absente ». Elle se caractérise par des artères pulmonaires anévrismales qui compriment les voies respiratoires, entraînant généralement une turbulence accrue du flux sanguin dans l'artère pulmonaire et une dilatation proximale anévrysmale de celle-ci (Bourouhou *et al.*,2023).

6.3 Anomalies Anatomiques associées avec la tétralogie de Fallot

Dans les cas de TF, des anomalies associées sont observées :

- ❖ L'arc aortique du côté droit, avec une distribution en miroir des vaisseaux de la gerbe aortique et sans anneau vasculaire.
- ❖ Des anomalies coronaires significatives, telles qu'une artère interventriculaire antérieure issue de l'artère coronaire droite ou une artère coronaire unique.
- ❖ Une communication interauriculaire (CIA) peut être présente, conduisant à une « Pentalogie de Fallot », bien que la perméabilité simple du foramen ovale soit plus courante.
- ❖ Les collatérales aorto-pulmonaires sont moins fréquentes que dans d'autres conditions telles que pulmonaire à septum ouvert (Elyandouzi, 2012)

7. Épidémiologie

Les CC constituent un problème majeur de santé à l'échelle mondiale, représentant 28 % de l'ensemble des malformations congénitales. Avec une prévalence moyenne de 8 pour 1000 naissances vivantes, ces anomalies cardiaques sont présentes dès la naissance. Les avancées en CC ont amélioré le taux de survie, donnant lieu à une nouvelle population d'adultes porteurs de CC (GUCH) avec une prévalence estimée à 4 pour 1 000. La TF est la

cardiopathie cyanogène la plus répandue dans le monde. Elle représente 5 à 8 % des CC (Friedli, 2011).

En Algérie la prévalence des TF a été estimée entre 4,1 et 5,1 (p. 1000) (Haddad, 2015 ; Boureghda, 2017 ; Medjroubi, 2017).

Selon l'étude menée par Haddad *et al.* (2015) dans la wilaya d'Alger, l'incidence des CC a été estimée à 540 individus, répartis entre femmes et hommes, au cours de la période (1995-2011). Son étude a également montré que l'incidence du shunt droite-gauche était estimée à 18 individus, soit un taux de 3,33 %. Le taux d'infection par shunt gauche-droite était estimé à 359 individus, soit un taux de 66,4 %. Par ailleurs, le nombre de personnes atteintes de TF était de 16 personnes, soit un taux de 3 %.

Selon l'étude du Dr. Boureghda (2017) dans la wilaya de Tizi-Ouzou l'incidence de CC estime un total de 304 277 cas avec un taux de 5,1 (p. 1000) âgé de 0 à 15 ans, 1,96 % présentaient une TF.

L'étude du Dr. Madjroubi, (2017) a porté sur plusieurs wilayas d'Algérie comme Constantine, Guelma, Annaba, Bejaïa, Skikda, Mila, Jijel, Batna, Tebessa, Sétif, Biskra, Khenchla, M'sila, Eloued, Souk Ahras, Bordj, Eltarf, Ghardaia et sur un total de 616 patients infectés par CC. Parmi eux se trouvent 231 personnes atteintes de shunt droite-gauche, et 222 enfants atteintes de shunt gauche-droite. Le nombre de patients atteints de TF est estimé à 170 patients, soit un pourcentage de 27,6 %.

8. Étiologie

8.1 Facteurs environnementaux

8.1.1 Polluants environnementaux

Les solvants organiques, tels que les dégraissants et les peintures, ont été associés à une augmentation de l'incidence des malformations cardiaques gauches (LVOTO) ainsi qu'aux risques de CIV, de malformations conotruncales et de coarctation de l'aorte (CoA) lors d'expositions professionnelles. Les herbicides, pesticides et rodenticides ont également été liés à des malformations cardiaques, notamment la transposition des gros vaisseaux (TGV), l'anomalie du retour veineux pulmonaire et les CIV. Des études récentes ont confirmé ces associations. De plus, la qualité de l'eau et de l'air semble jouer un rôle important, avec des

niveaux élevés de monoxyde de carbone et d'ozone associés à diverses anomalies cardiaques, tandis que la consommation d'eau contaminée peut également augmenter le risque de MCC (Tremblay, 2012).

8.1.2 Maladies de la mère durant la grossesse

- **Le diabète pré-gestationnel**

Plusieurs recherches ont établi un lien entre les MCC et le diabète pré-gestationnel, qui est présent avant la grossesse et se distingue du diabète développé pendant la grossesse (Loffredo, 2000 ; Banhidy, 2010). Ce dernier a été associé à divers types de MCC, notamment la coarctation de l'aorte, la TGV, les CIA et CIV, l'hypoplasie du cœur gauche, les cardiomyopathies et le canal artériel persistant (PCA). Bien que l'étiologie de ces MCC associées au diabète pré-gestationnel soit encore inconnue, l'hyperglycémie maternelle pendant l'embryogenèse semble jouer un rôle (Correa *et al.*, 2008). En effet, des études ont montré une corrélation entre l'hyperglycémie maternelle et le risque accru de MCC chez les enfants de mères diabétiques. Cependant, les femmes diabétiques sous bon contrôle glycémique ont une prévalence similaire de MCC à la population générale (Ray *et al.*, 2001 ; Eriksson *et al.*, 2003).

- **Influenza**

Plusieurs études ont examiné le lien entre l'influenza et les MCC, mettant en évidence une corrélation positive. Cependant, les mécanismes sous-jacents des MCC induites par l'influenza restent encore inconnus (Acset *et al.*, 2005 ; Li *et al.*, 2013).

- **Rubéole**

Les premières découvertes des liens entre les maladies infectieuses et les MCC remontent à 1945, lorsqu'une corrélation a été établie entre la rubéole et le syndrome rubéolaire chez les nouveau-nés. Il est maintenant bien établi que la rubéole peut conduire à des sténoses des branches pulmonaires et à un canal artériel persistant. Cependant, une immunisation efficace de la mère peut largement réduire ce risque (Osteret *et al.*, 2010).

- **Fièvre**

Des études ont examiné l'association entre la fièvre pendant la grossesse et ont révélé que les femmes ayant de la fièvre au cours du premier trimestre présentent un risque doublé de donner naissance à un enfant atteint de MCC. Cependant, les mécanismes impliqués dans ces associations restent à déterminer (Botto *et al.*, 2001).

8.1.3 Prise de médicaments durant la grossesse

Certaines substances peuvent accroître le risque de MCC lorsqu'elles sont consommées par la mère pendant la grossesse.

- **La thalidomide**

La thalidomide est un médicament reconnu pour son potentiel tératogène sur le cœur, ce qui en fait une contre-indication formelle pendant la grossesse (Brain *et al.*, 2023)

- **Triméthoprime-Sulfonamide**

L'utilisation de Triméthoprime-Sulfonamide, qui agit sur la synthèse de l'acide folique, est associée à un risque accru de MCC lorsqu'elle est prise au premier trimestre, ce qui en fait un choix thérapeutique à éviter (Hernandez-Diaz *et al.*, 2000 ; Czeizel *et al.*, 2001).

- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Les effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pendant la grossesse ont été largement étudiés, avec des résultats variés. Bien que les conclusions des études soient mitigées, une tendance vers une légère augmentation du risque de MCC peut être observée avec la consommation d'AINS pendant la grossesse. Par exemple, l'utilisation d'ibuprofène

D'ibuprofène a été associée à des malformations telles que la transposition des gros vaisseaux, les CIV membranaires et les valves aortiques bicuspidées. De même, l'utilisation de naproxène, de diclofénac, de kétoflénac, d'indométacine et de sulindac a été liée à l'hypertension pulmonaire persistante et à la fermeture prématurée du canal artériel (ChaconAguilar *et al.*, 2008 ; Kabamba *et al.*, 2014).

8.1.4 Exposition à des molécules nonthérapeutiques durant la grossesse

- **Vitamine A**

Les dérivés de la vitamine A, tels que l'isotrétinoïne utilisée dans le traitement de l'acné, sont reconnus pour leurs effets tératogènes sur le cœur, entraînant un syndrome polymalformatif incluant des malformations cardiaques comme la TGV. Des études ont établi l'importance de RA dans le développement cardiaque fœtal chez les mammifères (Clagett-Dame et Deluca, 2002 ; Zile, 2004). Tant une carence qu'un excès de RA pendant le développement peuvent causer des MCC (Pan et Bakar,2007). Les recherches sur les embryopathies induites par RA chez les modèles animaux et les modèles murins avec des récepteurs d'acide rétinoïque inactivés suggèrent divers rôles dans le développement cardiaque (Rose *et al.*,2000 ; Glass et Rosenfeld, 2000 ; Zile, 2001).

Concernant la voie de signalisation du RA, cette vitamine active se lie à plusieurs récepteurs d'acide rétinoïque (RAR), formant un complexe qui agit comme facteur de transcription crucial dans le développement embryonnaire, en particulier pour le développement cardiaque, principalement via le récepteur RAR α . L'enzyme RALDH2 est responsable de la synthèse endogène de RA, exprimée précocement dans des structures embryonnaires importantes (Chen *et al.*,2001). Diverses études menées sur des modèles animaux ont démontré l'importance de l'équilibre de la signalisation de l'acide rétinoïque (RA) dans le développement cardiaque normal. Des recherches sur des souris et des poulets ont montré que toute perturbation de cette signalisation, que ce soit en altérant les récepteurs RAR ou en induisant une carence en RA (par l'alimentation ou en altérant Les RALDH2), entraînait des malformations cardiaques. Ces études ont également identifié des mécanismes moléculaires impliquant l'expression de gènes connus pour leur rôle dans l'embryogenèse cardiaque, tels que GATA4.

De plus, un excès de RA s'est avéré tératogène pendant les premiers stades du développement cardiaque. Globalement, ces résultats soulignent l'importance cruciale d'une régulation précise de la RA pour un développement cardiaque normal (Ghatpande *et al.*,2000 ; Iulianella et Lohnes, 2002 ; Hochgreb *et al.*, 2003 ; Keegan, 2005). Par conséquent, l'utilisation d'isotrétinoïne ou de médicaments dérivés de la RA est contre-indiquée pendant la grossesse, ainsi que chez les femmes planifiant une grossesse. En Amérique du Nord, où de nombreux aliments sont enrichis en vitamine A, il est recommandé aux femmes enceintes d'éviter les

suppléments multivitaminiques contenant plus de 5000 UI de vitamine A (Gille-Goldestein *et al.*, 2013).

- **Caféine**

La caféine est une substance capable de traverser le placenta, ce qui a conduit l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) et la Fondation Américaine du Cœur à recommander aux femmes enceintes de limiter leur consommation quotidienne de caféine (Jenkins *et al.*, 2007). Cependant, il est important de noter que malgré plusieurs études, aucune association n'a été établie entre la consommation de caféine et les malformations cardiaques ou d'autres effets tératogènes (Browne *et al.*, 2007).

- **Alcool**

Depuis la première description du syndrome d'alcoolisation fœtale en 1973, les études ont constamment montré que la consommation d'alcool pendant la grossesse peut avoir des effets tératogènes, incluant des MCC. Bien que plusieurs études aient révélé qu'une consommation modérée d'un à deux verres d'alcool par jour n'est pas associée à un risque accru de malformations cardiaques, une consommation intense de boissons alcoolisées, également appelée « *bingedrinking* », est liée à un risque plus élevé de malformations cardiaques chez le fœtus (Carmichael *et al.*, 2003 ; Mateja *et al.*, 2012). Une hypothèse suggère que l'alcool pourrait perturber le développement cardiaque en interférant avec la conversion du rétinol en RA. Cependant, aucune relation de cause à effet n'a été définitivement établie à ce jour, et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour soutenir cette théorie (Napoli, 2011).

- **Tabac**

Fumer pendant la grossesse chez la mère est lié à des anomalies obstructives du septum et du côté droit du cœur chez le fœtus. De plus amples recherches sur le moment précis de l'exposition au tabac et sur les facteurs génétiques susceptibles de moduler ce risque aideront à élaborer des stratégies de prévention primaire plus ciblée tant sur le plan clinique que de la santé publique (Malik *et al.*, 2008). Le fait que les parents fument avant la conception augmente les risques de diverses malformations cardiaques chez les nouveau-nés, notamment les anomalies conotruncales, les malformations septales et les obstructions des voies d'éjection du VG (Deng *et al.*, 2013).

8.2 Facteurs génétiques

Les malformations cardiaques peuvent être causées par diverses origines génétiques, telles que des aberrations chromosomiques comme la Trisomie 21 ou le syndrome de Turner, des anomalies monogéniques, ou une origine polygénique résultant de l'interaction de plusieurs gènes modifiée par des mutations génétiques. Les altérations dans l'expression des gènes impliqués dans la formation du système cardiovasculaire peuvent entraîner des malformations cardiaques. Les enfants présentant des anomalies chromosomiques ou génétiques ont une prévalence plus élevée de CC, comme ceux atteints de Trisomie 21 ou de syndrome de Noonan (Fourdain, 2021).

9. Manifestations cliniques

9.1 Signes fonctionnels

L'hippocratisme digital, également appelé « *clubbing* », résulte de l'augmentation du tissu mou sous-unguéal, bien que la raison précise de cette augmentation demeure inconnue. Des hypothèses suggèrent une possible corrélation avec les niveaux de protéines stimulant la croissance des vaisseaux sanguins. Ce phénomène se développe progressivement après une période de cyanose sur plusieurs mois. Les ongles adoptent une forme en « verre de montre » avant que les phalanges ne s'élargissent, donnant aux doigts l'apparence de « baguettes de tambour » (Salerno *et al.*, 2010).

L'accroupissement et la position genou pectoral sont des réactions instinctives contre l'hypoxie, souvent adoptée après un effort. Cette posture réduit le shunt droite-gauche grâce à une légère

Augmentation de la résistance périphérique. De plus, l'augmentation du retour veineux lors de cette posture peut favoriser un débit pulmonaire accru (Violeau *et al.*, 2015).

Malaise, les patients atteints de TF peuvent éprouver des épisodes de malaise anoxique, résultant d'une aggravation du shunt droite-gauche, entraînant une augmentation de la cyanose et pouvant causer des troubles neurologiques. Ainsi, toute situation réduisant les

Résistances vasculaires systémiques peut déclencher ou aggraver un malaise anoxique. Cette situation, associée à l'hypoxie, l'hypercapnie et l'acidose, entraîne une augmentation du

retour veineux systémique au ventricule droit, conduisant à un afflux supplémentaire de sang désaturé dans l'aorte par le biais d'une CIV importante. Cela crée un cercle vicieux (Akoudad *et al.*,2000).

La dyspnée ou l'intolérance à l'effort est une difficulté respiratoire caractérisée par une sensation d'essoufflement qui peut survenir lors de l'effort, elle est due à l'impossibilité d'accroître le débit pulmonaire à l'effort et, de ce fait, à l'augmentation du shunt droite gauche (Charline, 2020).

Le retard staturo-pondéral (RSP), connu également sous le nom de retard de croissance, chez le nourrisson, se caractérise par une croissance insuffisante ou l'incapacité à maintenir une croissance normale, indiquant ainsi un état de sous-nutrition. Il est défini par une taille inférieure à -2DS ou un ralentissement de la vitesse de croissance. Le signe est fréquent, mais généralement modéré. Il touche la croissance staturale aussi bien que la prise pondérale (Raab, 2023).

9.2 Signes biologiques

Les troubles hématologiques associés à la TF sont principalement dus à l'hypoxie chronique et se manifestent par des anomalies dans la numération sanguine et les facteurs de coagulation. La polyglobulie, souvent présente, est plus prononcée en cas de cyanose et d'hypoxie sévères et prolongées. Elle peut être exacerbée par une carence en fer, surtout chez les nourrissons qui ont une alimentation liquide pauvre en fer. Cette augmentation des globules rouges s'accompagne d'une élévation progressive de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Lorsque l'hématocrite dépasse 65 % et l'hémoglobine est égale ou supérieure à 20 g/dl, la viscosité sanguine augmente considérablement. Cette hyperviscosité accroît le risque de thromboses, en particulier cérébrales, et peut entraîner une diminution du débit Cardiaque et donc de la perfusion tissulaire (Yatera, 2018 ; Coulibaly, 2019).

10. Diagnostic

10.1 Diagnostic anténatal

Le diagnostic anténatal des malformations cardiaques est crucial pendant la grossesse, souvent réalisé vers la 22e semaine de gestation lors de la deuxième échographie recommandée. Cependant, moins de 20 % des cas sont détectés à ce stade. En cas de découverte de malformations cardiaques,

D'autres anomalies sont recherchées et des prélèvements sont proposés pour dépister des anomalies génétiques. L'amniocentèse et la choriocentèse sont utilisées pour prélever des cellules du liquide amniotique ou du placenta, présentant un faible risque de fausse couche. Les résultats sont généralement disponibles en une à deux semaines. Pendant les échographies, des anomalies distinctives telles que la dextroposition de l'aorte et l'hypoplasie de la voie pulmonaire sont recherchées. La sténose infundibulaire, souvent légère chez le fœtus, peut s'aggraver après la naissance, nécessitant une évaluation précise. En cas de suspicion de TF, une échographie détaillée par un spécialiste est recommandée pour évaluer la gravité anatomique, car les formes peuvent varier considérablement (Lebrat, 2022 ; Ouziel, 2021).

10.2 Diagnostic postnatal

Le diagnostic postnatal de la TF est confirmé par :

L'échocardiographie Doppler, qui permet une visualisation détaillée des anomalies cardiaques. En mode bidimensionnel, l'échographie cardiaque révèle plusieurs caractéristiques clés : la présence d'une CIV souvent large et unique. Le chevauchement de l'aorte avec précision du degré d'obstruction. La sténose infundibulo-pulmonaire avec des mesures précises de l'anneau, du tronc de l'artère pulmonaire et des branches pulmonaires, essentielles pour les décisions thérapeutiques. L'HVD et les anomalies des artères coronaires. Le mode Doppler confirme ces éléments et permet d'évaluer le sens du shunt de la CIV, la sévérité de la sténose pulmonaire, la présence d'insuffisance aortique et d'autres anomalies (Bourama et Coulibaly, 2023).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique d'imagerie médicale qui, entre des mains expertes, permet d'obtenir des images de haute qualité de la TF. En particulier, elle offre une visualisation précise de la voie d'éjection du VD, parfois difficile à mettre en évidence par l'échocardiographie,

Ainsi que des artères pulmonaires jusqu'à leur périphérie. Actuellement, l'IRM est l'examen de référence pour la surveillance des patients ayant subi une correction chirurgicale de la TF. Elle permet de mesurer la régurgitation pulmonaire, ainsi que le volume et la fonction du VD (Mahamadou, 2022).

L'électrocardiogramme (ECG), dans la TF révèle une déviation axiale droite de 120 à 150 degrés. L'HVD se manifeste par une onde Q exclusive ou prédominante avec une petite onde dans les dérivations précordiales droites V3R, V4R et V1. L'onde S est souvent prédominante dès V2 et devient profonde jusqu'en V6. Les signes d'hypertrophie auriculaire droite (HAD) peuvent être présents de manière variable (Khayat, 2018).

La radiographie thoracique révèle une silhouette cardiaque typique en forme de sabot, ainsi qu'une hypoperfusion pulmonaire. La forme en sabot du cœur est due au déplacement de l'apex du VD vers le haut en raison de son hypertrophie (Bordet, 2019).

Le cathétérisme cardiaque, bien qu'il soit rarement utilisé de nos jours, reste un examen préopératoire pour visualiser la SP et l'implantation anormale des coronaires (Beerman, 2023).

11. Prise en charge

11.1 Traitement provisoire

11.1.1 Traitement provisoire médical

Le traitement médical se limite à la prise en charge des crises hypoxiques et implique l'administration d'oxygène et la position en genou pectorale. Le traitement privilégié comprend l'administration intraveineuse de propranolol et de morphine si nécessaire, avec correction de l'acidose et administration de plasma, sang ou adrénaline en cas d'hypotension ou d'hémorragie. Pour la prévention, le propranolol est recommandé par voie orale, mais son utilisation à long terme n'est pas

Recommandée. D'autres traitements comme les digitaliques et les diurétiques sont déconseillés. En cas d'atrésie pulmonaire, l'administration intraveineuse de prostaglandines maintient le canal artériel ouvert en attendant une intervention chirurgicale urgente (Medjroubi, 2017).

11.1.2 Traitement provisoire chirurgicale

La chirurgie palliative, notamment dans le domaine de la chirurgie cardiaque, a vu ses indications se rétrécir dans les pays développés où la plupart des équipes préfèrent pratiquer des réparations d'emblée. Cependant, en Afrique et dans les pays en voie de développement, l'inaccessibilité à la chirurgie cardiaque sous contrat fait que la chirurgie palliative continue à jouer un rôle important.

L'anastomose de *Blalock-Taussig*, qui réalise une anastomose termino-latérale entre une artère sous-clavière et l'artère pulmonaire homolatérale, est la principale opération palliative. Cette anastomose prive le bras de son principal affluent artériel, mais ceci est bien toléré chez le nourrisson et le petit enfant. Cependant, l'anastomose ne grandit pas avec l'enfant, ce qui limite sa durée d'efficacité (Yatera, 2018).

De nombreux centres préfèrent, surtout chez le nouveau-né, une anastomose de *Blalock* modifiée par l'interposition d'un tube de *Gore-Tex*® entre l'artère sous-clavière et l'artère pulmonaire homolatérale. Cette solution a l'avantage de pouvoir être calibrée selon l'âge et le poids du patient et de laisser intact l'apport artériel au bras (Blais, 2021).

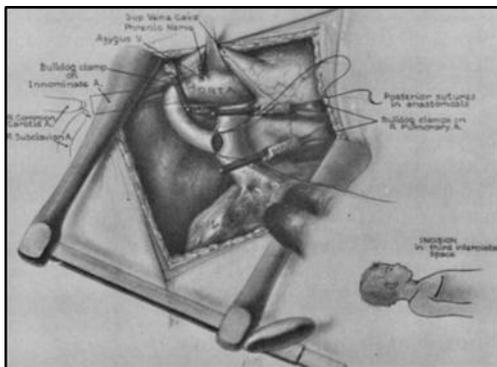


Figure 03 : Shunt de *Blalock-Taussig*
Classique (Neil, Clark, 1994)

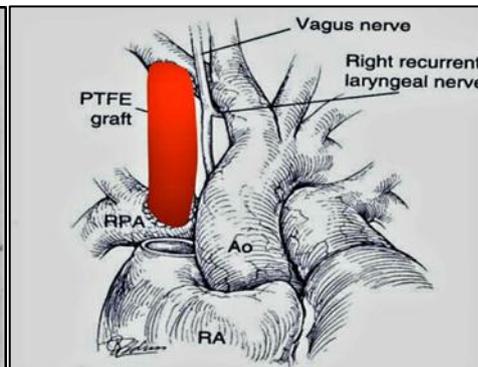


Figure 04 : Shunt de *Blalock-Taussig*
modifié (Alision *et al.*, 2017)

11.2 Traitement chirurgical définitif

La correction en première intention de la TF implique l'utilisation de la circulation extracorporelle (CEC) et d'une intervention chirurgicale pendant l'enfance. Dans les années 80, la réparation précoce a été préconisée pour limiter la cyanose, normaliser la physiologie cardiovasculaire et minimiser les dommages au cœur et aux autres organes. La réparation chirurgicale vise à soulager l'obstruction de la voie de sortie du VD et à fermer CIV avec un patch. L'approche chirurgicale est effectuée de manière élective sous CEC. Les shunts ou conduits chirurgicaux sont retirés après la mise en place de la CEC, suivie d'une ventriculotomie droite ou d'une atriectomie droite pour accéder à l'anatomie cardiaque interne. La dissection et la résection de la sténose infundibulaire sont réalisées pour augmenter la circonférence de l'infundibulum et permettre une visualisation adéquate de la CIV. Une valvulotomie pulmonaire peut être nécessaire en cas de rétrécissement de la valve pulmonaire.

En présence d'une sténose sévère de la voie de sortie du VD, un patch transannulaire peut être utilisé pour élargir la restriction. Les conduits entre le VD et l'artère pulmonaire sont également utilisés dans certains cas, comme dans l'atrésie pulmonaire. Les conduits valvés, tels que l'homogreffe valvée et le conduit Contegra, sont couramment utilisés pour reconstruire la voie de sortie du VD dans la TF (Orteli, 2017).

12. Évolution et complication

12.1 Avant la prise en charge

L'évolution de la TF peut être marquée par diverses complications :

Les accidents neurologiques, les AVC sont courants, surtout pendant les deux premières années de vie en cas de cyanose sévère ou de crise hypoxique grave. Les abcès cérébraux, plus rares, surviennent après l'âge de 2 ans et sont liés à la polyglobulie et à l'hypoxie. Le traitement implique généralement l'aspiration de l'abcès et une antibiothérapie.

L'endocardite d'Osler, moins fréquente chez les nourrissons, est plus courante chez les adolescents et les adultes, mais le risque diminue considérablement après la correction chirurgicale précoce de la TF (Mbaye, 2009).

12.2 Après la prise en charge

12.2.1 Après la cure palliative

Après une anastomose palliative *Blalock-Taussig*, les nourrissons et jeunes enfants sont protégés des épisodes d'anoxie, mais la cyanose persiste. Cela maintient leur développement proche de la normale pendant plusieurs années en assurant un flux sanguin adéquat vers la circulation pulmonaire. Bien que cette intervention puisse prolonger la survie, jusqu'à 50 ans dans certains cas, elle n'élimine pas les risques d'infections et d'embolies. Malgré ses limites, cette anastomose reste bénéfique, surtout dans les pays en développement où une correction complète de la malformation n'est pas toujours possible (Charef, 2022).

12.2.2 Après la cure complète

La réparation complète de la TF a considérablement amélioré le pronostic de cette maladie, offrant un taux de survie d'au moins 90 % à 40 ans. Bien que de nombreux patients opérés puissent mener une vie normale pendant 20 à 30 ans après l'intervention, cela ne signifie

pas une guérison totale. Après le cure complète, des complications à court et à long terme sont fréquentes. Celles-ci comprennent les troubles du rythme cardiaque, la régurgitation pulmonaire avec dilatation du VD, l'obstruction de la voie de sortie droite, la déhiscence du patch, la formation d'anévrismes et la régurgitation aortique. Les arythmies ventriculaires sont une cause importante de complications à long terme, souvent liées à des anomalies anatomiques et électrophysiologiques résiduelles. La régurgitation pulmonaire peut progresser avec le temps, nécessitant parfois le remplacement de la valve pulmonaire pour limiter les complications. D'autres complications postopératoires comprennent le chylothorax, la paralysie diaphragmatique, l'insuffisance multi-organique, et des problèmes nécessitant parfois une réintervention chirurgicale. La surveillance à long terme et la prise en charge appropriée de ces complications sont essentielles pour assurer une qualité de vie optimale aux patients atteints de TF (Kecir, 2014 ; Ortelli, 2017).

CHAPITRE II

GÉNÉTIQUE DE LA TÉTRALOGIE DE FALLOT

1. Développement cardiaque

L'exploration du développement embryonnaire du cœur revêt une importance cruciale pour appréhender les malformations cardiaques congénitales. Ce processus débute par la migration des cellules du mésoderme cardiaque, qui se spécialisent en croissant cardiaque, contribuant ainsi à la formation du ventricule gauche et des oreillettes. Progressivement, le croissant cardiaque se métamorphose en un tube cardiaque primitif, qui bat et se développe grâce à l'incorporation de cellules provenant du deuxième champ cardiaque. Ce tube subit une division pour former les ventricules gauche et droit, établissant ainsi une structure cardiaque à quatre chambres. Divers facteurs de transcription, tels que MESP1, NKX2-5, TBX5, GATA4-5-6, MEF2, Hand e-d, SRF, TDGF, FoxH1, Notch1, Flt2, et jAG1, régissent ce processus et sont impliqués dans les anomalies cardiaques congénitales. La compréhension de ces mécanismes peut ouvrir la voie à la génération de cardiomyocytes spécifiques, permettant ainsi la modélisation et le traitement des troubles du développement cardiaque (Althali *et al.*, 2022 ; Kelly, 2023).

2. Régulation transcriptionnelle du développement cardiaque

2.1. Formation de tube cardiaque

2.1.1 Facteurs de transcription de la famille GATA

Les facteurs GATA sont des régulateurs transcriptionnels, cette famille est composée de divers membres en doigts de zinc situés dans la région C-terminale des protéines. Les membres de cette famille présentent un degré élevé d'homologie dans leurs structures en doigts de zinc, qui sont responsables de la liaison des motifs d'ADN (A/T) GATA(A/G) au niveau moléculaire. Chez les vertébrés quant à eux présentent 6 facteurs GATA, divisée en deux sous-familles, sur la base de leur homologie de séquence et leur profil d'expression (Lavallée *et al.*, 2005).

- **Le groupe hématopoïétique**

Les facteurs GATA-1, 2 et 3 sont importants dans la différenciation lignée hématopoïétique et joue un rôle non redondant dans la spécification de la lignée des globules rouges.

- **Le groupe cardiaque**

Les facteurs GATA-4, 5 et 6 sont exprimés en mésoderme péricardique et joue divers rôles dans le développement cardiaque (Bouchard, 2009).



Figure 05 : Structure de la protéine murine GATA 4,

Les domaines transactivateurs sont marqués en noir, les domaines conservés en doigt de zinc en bleu, et le signal de localisation nucléaire en vert (Pikkarainen *et al.*, 2004).

- **GATA4**

GATA-4 est l'un des premiers marqueurs des cellules progénitrices cardiaques. Il est présent et exprimé dans le mésoderme cardiaque au jour embryonnaire 7,5 persiste tout au long de l'embryogenèse et à l'âge adulte. Chez les adultes, GATA-4 est exprimé dans le myocarde et l'endocarde (Huang *et al.*, 2023).

L'inactivation du gène GATA-4 chez la souris est mortelle et provoque une mort fœtale avec un défaut cardiaque majeur, caractérisé par la non-fusion du croissant cardiaque et la formation de deux cœurs distincts (Molkentin *et al.*, 1997). L'ajout de la protéine GATA-4 confortant l'hypothèse selon laquelle GATA-4 est nécessaire et suffisant à la formation du tube cardiaque (Charron et Nemer, 2000). De plus, GATA-4 active la transcription des gènes cardiaques comme les facteurs natriurétique cardiaques A^{3°} et B^{4°} (ANf et BNP, respectivement), chaîne lourde a et F342 de la myosine (EMHC et F3MHC) et la troponine C cardiaque (cTnC), suggérant une contribution importante de GATA-4 dans le développement cardiaque (Bouchard, 2009 ; Zhu *et al.*, 2022).

- **GATA5**

GATA-5 joue un rôle déterminant dans la formation du cœur chez les mammifères. Il est présent au début de l'embryogenèse. Le moment où une cellule entre enfin dans la voie de différenciation des cellules cardiaques. A cette époque, GATA-5 est exprimé dans l'endoderme primitif et le mésoderme péricardique (Bhalla *et al.*, 2001).

GATA-5 présente un modèle d'expression différent des deux autres GATAs du cœur (GATA-4/6). Il est un activateur des gènes cardiaques *in vitro* et est essentiel à la différenciation des cellules progénitrices cardiaques en GATA-5 continue d'être exprimé dans le cœur adulte par les cellules endocardiques via une interaction avec le facteur Nf-Atc (*Nuclear factor of activated T Cells*). Le modèle d'expression hautement régulé de GATA-5 au cours de la cardiogenèse et sa capacité à activer les gènes cardiaques fait de ce facteur de transcription un bon candidat pour l'établissement de lignées cellulaires endocardiques, très similaire à GATA-4 (Nemer, 2002).

- **GATA6**

Un troisième membre de la famille GATA, GATA6, est identifié dans les cellules cardiaques, mais son rôle principal semble être associé à la différenciation tardive des cardiomyocytes. Les membres de la famille GATA, y compris GATA-4 et GATA-5, sont présents dans divers organes en dehors du cœur, chacun ayant des localisations spécifiques. GATA-4 est présent dans les intestins et les ovaires, tandis que GATA-5 est exprimé dans l'estomac, le petit intestin, les poumons et la rate. GATA-6 se trouve dans les poumons, le foie et les ovaires. Cependant, l'expression prédominante de GATA-4/5/6 se retrouve dans le cœur. La présence de GATA-4/5 est essentielle pour la formation du tube cardiaque le long de la ligne ventrale de l'embryon, permettant ensuite sa segmentation pour former les différentes régions du cœur (Refseq, 2012)

2.2 Segmentation du tube cardiaque

Le tube cardiaque est segmenté dès sa formation, suivant un axe antéro-postérieur, et les cellules sont prédestinées à former un compartiment spécifique du cœur adulte en fonction de leur emplacement dans le tube cardiaque. Pour ce processus de segmentation, plusieurs protéines sont nécessaires, notamment des membres de la famille des protéines à boîte T, des facteurs à domaine bHLH et un membre de la sous-famille Iroquois à homéodomaine (Srivastava et Olson, 2000 ; Christoffels *et al.*, 2000).

2.2.1 Facteurs de transcription à Boîte T

La famille des facteurs de transcription à boîte T, à l'ADN conservé. Bien que leur similitude soit principalement restreinte à ce domaine, la divergence notable dans le reste de la protéine permet de les classer en sous-familles grâce à des arbres phylogéniques. Cette famille tire son nom de Brachyury, son membre fondateur, également connu sous le nom de T,

en raison des mutations chez les souris *Brachyury* entraînant une queue tronquée. Les facteurs de transcription à boîte T sont présents dans divers organismes, suggérant une origine commune chez les métazoaires.

Ces facteurs se lient à l'élément de liaison à boîte T sous forme de monomères, reconnaissant spécifiquement le demi-site A-G-G-T-G-T-G-A-A-A-T-T. Certains membres, comme *Tbx2*, *Tbx3* et *Tbx5*, présentent une affinité variable pour différentes combinaisons, orientations et espacements des demi-sites TBE. En plus de leur rôle de liaison à l'ADN, ils peuvent activer ou réprimer la transcription de gènes cibles grâce à des domaines d'activation et de répression situés dans leur partie C-terminale. Leur interaction avec d'autres familles de facteurs de transcription, telle que GATA, homéodomaine et LIM, ainsi que les nombreuses maladies associées à leurs mutations, soulignent leur importance fonctionnelle. Par exemple, des mutations dans certains membres sont liées à des maladies congénitales telles que le syndrome de Di George ou le syndrome ulnar-mammary, tandis que d'autres mutations, comme celles dans *Tbx5*, sont associées au syndrome d'Holt-Oram, caractérisé par des malformations des membres supérieurs et des anomalies cardiaques (Lavallée, 2003 ; Nadeau, 2007).

- **Tbx5**

Initialement exprimé dans le mésoderme cardiaque, *Tbx5* suit un gradient antéro-postérieur le long du tube cardiaque, se limitant ensuite à l'atrium et au ventricule gauche. Son niveau d'expression diminue ensuite pour devenir similaire dans les deux ventricules à l'âge adulte (Bruneau *et al.*, 1999 ; Hatcher *et al.*, 2000). Ce facteur de transcription joue un rôle crucial dans la spécification ventriculaire et la régulation de *Nkx2-5*. Chez les embryons de souris déficients en *Tbx5*, la différenciation ventriculaire est réduite, avec une diminution de l'expression de gènes spécifiques du ventricule tels que *MLC-2v*, *Irx4*, *GATA4* et *Nkx2-5* (Bruneau *et al.*, 2001). En outre, *Tbx5* a été associé à l'augmentation de la différenciation cardiaque chez les cellules P19CL6, en augmentant l'expression de *Nkx2.5*. À l'inverse, une inhibition de *Tbx5* chez l'embryon de xénope entraîne une hypoplasie et une diminution de *Nkx2.5*. La spécification ventriculaire est également caractérisée par l'expression et la répression de plusieurs gènes, notamment les chaînes lourdes et légères des myosines, ainsi que des facteurs spécifiques de chaque chambre cardiaque (Maylis, 2006).

2.2.2 Facteurs de la famille bHLH

Les gènes dHand et eHand, appartenant à la famille des facteurs de transcription à hélice-boucle-hélice, jouent un rôle crucial dans le développement cardiaque. Ils sont exprimés dans le mésoderme précardiaque, avec dHand localisé dans le futur ventricule droit et eHand dans les parties antérieures et postérieures du futur ventricule gauche et du conotruncus (Riley *et al.*,2000). Ces facteurs sont impliqués dans la spécification des segments ventriculaires ou atriaux du tube cardiaque, ainsi que dans la survie et la prolifération des cellules ventriculaires. Des études sur les souris déficientes en Nkx2.5 ou dHand ont montré des anomalies dans la formation des chambres cardiaques, tandis que la suppression de ces deux gènes a conduit à une seule chambre atriale. Nkx2.5 peut agir directement sur eHand pour la formation du ventricule gauche, soulignant leur interaction cruciale dans le développement cardiaque (Yamagishi *et al.*,2001 ; Maylis, 2006).

2.2.3 Facteurs de transcription à homéodomaine iroquois

Ils sont codés par une famille conservée de six gènes qui se trouvent dans deux groupes de trois gènes chacun. Les protéines Irx sont hautement conservées et leurs modèles d'expression se chevauchent considérablement au cours du développement embryonnaire suggérant des fonctions génétiquement redondantes (Takeuchi et Bruneau, 2007).

- **Iroquois4 (Irx4)**

Le gène Irx4, membre d'une famille de facteurs de transcription à homéodomaine, est exclusivement exprimé dans les ventricules cardiaques, où il joue un rôle crucial dans la spécification de ces chambres (Hao *et al.*,1999). Les études sur des souris déficientes pour Nkx2.5 ou dHand ont révélé une diminution de l'expression de Irx4, entraînant une compromission de la différenciation ventriculaire (Bruneau *et al.*,2000).

Cependant, son expression reste inchangée chez les souris déficientes pour Mef2e. Ces résultats suggèrent que l'expression de Irx4 est régulée par les facteurs de transcription Nkx2.5 et dHand. De plus, Irx4 inhibe l'expression de la chaîne lourde de la myosine lente spécifique aux cellules ventriculaires, ce qui, lorsqu'il est déficient, entraîne une suppression de cette chaîne dans les cellules atriales et une diminution de la fonction cardiaque (Bruneau *et al.*,2001 ; Maylis, 2006).

2.3 Morphogénèse cardiaque

2.3.1 Facteurs de la famille MEF2

Les facteurs de transcription MEF2 jouent un rôle crucial dans divers processus biologiques, tels que la différenciation cellulaire, la prolifération et l'apoptose, la migration, la forme et le métabolisme, dans différents types de tissus musculaires, vasculaires, neuronaux, sanguins et immunitaires (PonjR et Marra Ma, 2016). Appartenant à la superfamille MADS de facteurs de transcription spécifiques de séquence d'ADN, les facteurs de la famille MEF2 ont été initialement identifiés pour leur rôle dans le développement des muscles squelettiques, notamment dans la liaison à une séquence riche en A/T dans le promoteur du gène de la créatine kinase musculaire (mck). Ces facteurs MEF2 régulent l'expression de gènes impliqués dans la synthèse de diverses protéines, dont certaines sont des protéines structurales importantes pour le cœur, telles que la chaîne lourde de myosine cardiaque (α -MHC) et la troponine cardiaque (Black et Crips, 2010).

2.3.2 Facteurs a homéodomaines

Nkx2.5 (Csx) appartient à la classe NK-2 des gènes à homéodomaine, une famille phylogénétiquement conservée. Cette protéine agit en tant que facteur activateur de la transcription et est exprimée précocement par les progéniteurs cardiogéniques du CCP (progéniteur du champ cardiaque primaire) et du CCS (Secondaire). Son importance dans la cardiogénèse a été mise en évidence par la découverte que la mutation du gène Tinman chez la Drosophile, équivalent de Nkx2.5, entraîne des défauts dans le développement des muscles viscéraux et du vaisseau dorsal, équivalent du cœur chez les vertébrés (Pena-Martinez *et al.*, 2023). Bien que Tinman soit crucial pour la spécification des cellules du vaisseau dorsal chez la Drosophile, Nkx2.5 n'est pas nécessaire pour la spécification et la détermination des progéniteurs cardiaques chez les vertébrés (Bouchard, 2009). Le rôle de Nkx2.5 dans la morphogénèse cardiaque est crucial, car il contrôle une partie importante du programme transcriptionnel cardiaque. Les mutations humaines de ce gène sont responsables de troubles cardiaques non syndromiques, principalement des troubles de la conduction et des communications interauriculaires, mais également d'autres anomalies telles que des communications interventriculaires, des anomalies de la valve tricuspide et carcinogénèse et après la naissance. Il est impliqué dans l'inflexion sigmoïde, la spécification et le cloisonnement des cavités cardiaques pendant la morphogénèse,

Le syndrome d'hypoplasie du ventricule gauche. Ainsi, Nkx2.5 joue un rôle essentiel dans la régulation transcriptionnelle nécessaire à la morphogénèse et à l'homéostasie cardiaque pendant l'ainsi que dans la maturation fonctionnelle et le maintien de l'homéostasie du myocarde et du système de conduction (Pachmforouch *et al.*, 2004 ; Romain, 2011).

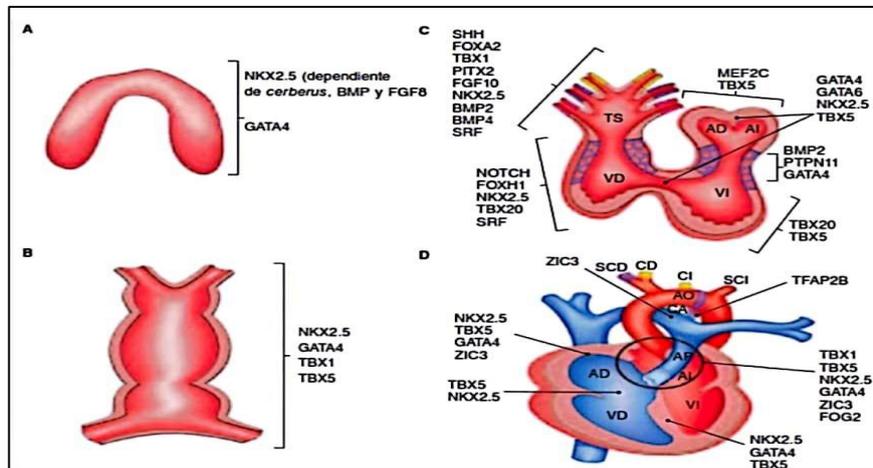


Figure 06 : Représentation schématique de la morphogénèse cardiaque

A. Cœur à 15 jours de gestation. B Cœur a 21 jours de gestation C. Cœur à 28 jours de gestation D Cœur à 50 joursde gestation (Monroy-Munoz *et al.*, 2013).

2.4 Éléments cis impliqués dans la régulation transcriptionnelle des gènes cardiaques

L'analyse des éléments cis-régulateurs des promoteurs des gènes cardiaques révèle la présence de régulateurs supplémentaires importants pour le programme génétique cardiaque. Plusieurs de ces éléments régulateurs se retrouvent sur différents gènes cardiaques, suggérant qu'ils jouent un rôle clé dans la différenciation cardiaque (Bruneau, 2002). Ces éléments cis-régulateurs cardiaques comprennent divers motifs, dont le motif CACCC présent sur les promoteurs de gènes tels que l'ANF, le BNP, l'actine cardiaque, la troponine cardiaque et la chaîne lourde de la myosine. Hormis le motif CACCC, les facteurs de transcription associés à ces éléments régulateurs ont été identifiés. Par exemple, l'élément GATA du promoteur du BNP a permis de cloner GATA-4, démontrant ainsi son rôle crucial dans la régulation des gènes cardiaques. De plus, les promoteurs des facteurs natriurétiques ont contribué à mettre en évidence l'importance des motifs NKE, CARG/SRE et TBE dans la régulation des gènes cardiaques, qui sont respectivement régulés par les facteurs de transcription cardiaques Nkx2.5, SRF et Tbx5 (Dixit *et al.*, 2021).

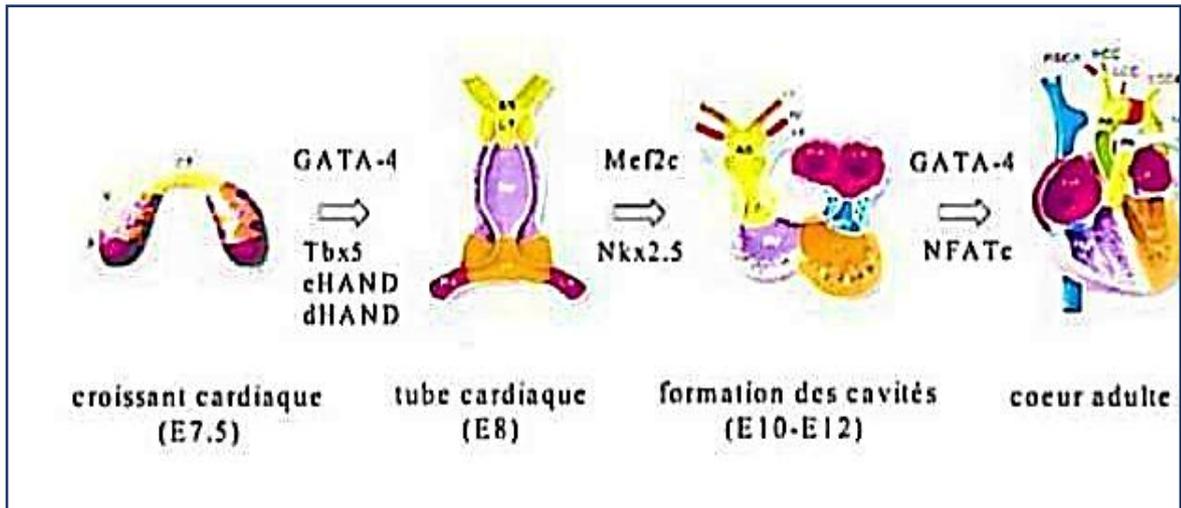


Figure 07 : Contrôle transcriptionnel du développement cardiaque chez les mammifères (Srivastava, 2000).

3. Régulation épigénétique du développement cardiaque

L'épigénétique concerne les changements dans l'expression des gènes et des caractéristiques cellulaires qui ne modifient pas la séquence d'ADN.

Ces modifications régulent l'activation ou l'inhibition des gènes dans le temps et l'espace. Au niveau moléculaire, les phénomènes épigénétiques impliquent des altérations de la structure de la chromatine et des modifications des histones telles que la méthylation, l'acétylation, la phosphorylation, ainsi que d'autres processus encore partiellement compris (Kecir, 2014).

Le processus de développement cardiovasculaire est étroitement régulé par des enzymes modifiant les histones, qui interagissent avec des facteurs de transcription spécifiques pour moduler l'expression des gènes. Par exemple, lors de la différenciation des cardiomyocytes, GATA4 recrute l'histone acétyltransférase p300, tandis que TBX5 s'associe à p300 et PCAF, toutes deux possédant une activité histone acétyltransférase. Ces facteurs sont cruciaux dans la reprogrammation des fibroblastes en cardiomyocytes induits. De plus, des études ont montré que la déplétion des histones désacétylases (HDAC1, HDAC2, HDAC5 et HDAC9) ou Ezh2, une histone méthyltransférase, entraîne des dommages cardiovasculaires. Cependant, les mécanismes précis de leur action restent flous (John, 2019).

En outre, une analyse génomique de cellules souches embryonnaires de souris induites à se différencier en cardiomyocytes a révélé des modèles distincts d'expression génique et de modifications de la chromatine à différentes étapes. Notamment, les gènes de pluripotence présentent une régulation différentielle au cours de la différenciation, certains acquérant des marques d'histone inhibant tandis que d'autres perdent des marques actives. De plus, les gènes impliqués dans la synthèse des protéines contractiles subissent des changements dynamiques dans les modifications des histones (Robin, 2022).

Outre les modifications des histones, les complexes de remodelage dépendants de l'ATP, tels que le complexe BAF, jouent un rôle crucial dans la différenciation cardiovasculaire. Baf60c, une sous-unité du complexe BAF, interagit avec des facteurs de transcription clés tels que GATA4, NKX2-5 et TBX5, favorisant la différenciation des cardiomyocytes. Notamment, le CTCF, une protéine architecturale du génome, est essentielle à la formation du cœur, car sa suppression ciblée dans les cardiomyocytes de souris en différenciation conduit à une expression génique aberrante, à des malformations cardiaques et à la mort embryonnaire (Zanrando, 2018).

4. Génétique de la tétralogie de Fallot

Le contrôle génétique de la cardiogenèse est un processus complexe qui implique un ensemble des gènes clés jouant un rôle crucial dans le développement cardiaque. Ces gènes, régis par des facteurs de transcription cardiaques, dictent la formation et la différenciation du système cardiovasculaire (Sizarov *et al.*, 2011).

Les anomalies dans leur expression spatio-temporelle peuvent conduire à des malformations cardiaques congénitales (Morton *et al.*, 2022).

Environ 400 gènes ont été identifiés comme étant impliqués dans ces malformations, comprenant des facteurs de transcription essentiels tels que NKX2.5, GATA4, TBX1 et TBX5, des protéines structurales comme MYH6, ACTC1 et ELN, ainsi que des facteurs de signalisation tels que la protéine homologue de l'encoche du locus neurogène 1 et le facteur de croissance endothélial vasculaire (Kodro *et al.*, 2012 ; Zaidi *et al.*, 2013 ; Jin *et al.*, 2017 ; Pierpont *et al.*, 2018). Bien que les mutations dans ces gènes puissent altérer leur expression et conduire à des malformations cardiaques, la corrélation précise entre génotype et phénotype reste souvent difficile à établir (Bruneau, 2002 ; Oslon, 2006).

L'aperçu de la génétique de la TF révèle un rôle majeur des facteurs génétiques, compte tenu de sa complexité anatomique et de sa gravité. L'architecture génétique du TF est complexe, avec des chevauchements et des distinctions par rapport à d'autres cardiopathies congénitales

En général, le TF présente une hétérogénéité génétique, avec plusieurs variantes pouvant conduire au même état clinique, et une pénétrance variable pour chaque variante génétique individuelle, ce qui signifie que tous les porteurs de variantes génétiques ne présentent pas nécessairement des symptômes cliniques de TF (Costain *et al.*,2016 ; Cerrone *et al.*,2019 ; De Backes *et al.*,2020).

De nombreuses études ont révélé que les changements génétiques structurels, tels que les variations du nombre de copies des gènes (CNV) et les anomalies chromosomiques, sont des causes courantes et identifiables de la TF et des anomalies conotruncales associées (Costain *et al.*, 2019).

La plupart de ces changements sont multigéniques (Sliversides *et al.*,2016) impliquant une diminution (délétions) ou une augmentation (duplications) du dosage génique de plusieurs gènes. Ces altérations peuvent survenir de manière spontanée ou être héritées d'un parent présentant généralement des symptômes cliniques différents et plus légers que ceux de la progéniture affectée (McDonald-McGinn *et al.*,2015 ; Boot *et al.*, 2023).

La majorité de ces changements génétiques, qu'ils soient hérités ou spontanés, sont présents dans les cellules germinales avant la conception (Bassett *et al.*,2012 ; Crawford *et al.*,2019).

4.1 Gènes impliqués dans la tétralogie de Fallot

- **GATA4**

C'est un activateur majeur de nombreux gènes impliqués dans le développement cardiaque, notamment ceux codant pour des peptides natriurétiques, des chaînes lourdes de myosine cardiaque, des isoformes de troponine et des récepteurs muscariniques cardiaques. Il agit en tant que cofacteur avec NKX2.5, soulignant leur importance conjointe dans la cardiogenèse (Bouchad,2009). Les variantes génétiques de GATA4 ont été associées à diverses malformations cardiaques congénitales telles que les communications interauriculaire et interventriculaire, ainsi que la TF (Tomto *et al.*,2007 ; Yasuhara et Garg,2021).

- **ZFPM2/FOG2**

Est observée dans environ 4 % des cas de TF (Pizzui *et al.*,2003). Ce gène code pour un facteur de transcription qui co-régule l'activité de GATA4, affectant ainsi l'activation des gènes cardiaques régulés en aval de ZFPM2/FOG2, tels que GATA4 (Nemer *et al.*,2006).

Des expériences d'extinction du gène ZFPM2/FOG2 chez la souris ont entraîné des malformations cardiaques congénitales, notamment un myocarde ventriculaire fin, une absence de formation des artères coronaires et des caractéristiques de la TF, conduisant à la mort intra-utérine des animaux (Svensson *et al.*,2003).

- **NKX2.5**

Il joue un rôle central dans le développement cardiaque, mais les mutations dans ce gène peuvent entraîner une cardiogenèse altérée, conduisant à une boucle cardiaque inappropriée et un arrêt précoce du développement cardiaque. Cela suggère une certaine redondance parmi les membres de la famille des gènes NK2 chez les mammifères (Lyons *et al.*,1999).

Les mutations de NKX2.5 sont fréquemment observées dans des affections telles que les défauts de la cloison auriculaire (ASD) et les anomalies de conduction. Elles sont également associées à des malformations cardiaques telles que la communication interventriculaire (VSD), la TF, la sténose aortique et le syndrome de l'hypoplasie du cœur gauche (HLHS). Les variantes du facteur clé de transcription cardiaque NKX2.5 ont été les premières à être identifiées comme une cause génétique du la TF (Benson *et al.*,1999 ; Stallmeyer *et al.*,2010).

- **Murine Gdf1**

C'est un régulateur en amont dans une cascade de déterminants du côté gauche, jouant un rôle crucial dans l'établissement et le maintien des signaux de gauche-droite régissant l'organogenèse asymétrique, y compris le cœur et les gros vaisseaux. Pitx2 est une cible asymétriquement exprimée en aval de cette cascade, et la perte de fonction de ce facteur de transcription bicoïde chez la souris provoque des anomalies cardiaques telles que la transposition des grandes artères (TGA), le double écoulement du ventricule droit, le tronc artériel persistant et l'isométrie auriculaire.

Ces constatations suggèrent que les signaux de configuration gauche-droite peuvent influencer directement ou indirectement le développement cardiaque, ce qui pourrait contribuer

à expliquer les manifestations des maladies coronariennes chez l'homme (Rankin *et al.*, 2000 ; Wall *et al.*, 2000 ; Campione, 2003).

Gdf1 est d'abord synthétisé sous forme de préproprotéine, puis subit une régulation post-traductionnelle pour se transformer en sa forme mature, qui présente la structure caractéristique du TGF-B. Ce processus est orchestré par des convertases spécifiques aux tissus. Chez la souris, l'absence de Gdf1 est liée à des perturbations dans la configuration gauche-droite, entraînant des anomalies telles que le situs inversus, l'isométrie pulmonaire droite, la transposition des grandes artères (TGA), des anomalies ventriculaires et auriculaires, ainsi que des isométries.

Gdf1 nécessite le corécepteur Cfc1 pour activer les récepteurs membranaires ActRIIB et AcRI, et les mutations du CFC1 humain sont associées à des défauts de latéralité et à des TGA isolés (Constan et Roberston, 2000 ; Goldmuntz *et al.*, 2002 ; Cheny *et al.*, 2003). Les mutations hétérozygotes avec perte de fonction du gène GDF1 humain contribuent à des malformations cardiaques allant de la TF à la transposition des grosses artères et qu'une diminution de la signalisation TGF- β fournit un cadre pour comprendre leur pathogénèse (Karkera *et al.*, 2007).

- **NOTCH1**

Il code pour le récepteur transmembranaire NOTCH1, intégré dans la voie de signalisation NOTCH, qui joue un rôle crucial dans le développement embryonnaire en régulant le destin cellulaire. Cette voie de signalisation implique une communication intercellulaire de courte portée, où les récepteurs NOTCH1-4 interagissent avec des ligands des cellules voisines (Bray et Beranard, 2010 ; Hori et Artavanis-Tsakonad, 2013).

L'activation de NOTCH1 réprime la différenciation des cellules souches embryonnaires en cardiomyocytes et favorise la transition épithéliale mésenchymateuse endocardique essentielle dans la formation des valves cardiaques (Timmerman *et al.*, 2010 ; Luna-Zuritta *et al.*, 2010).

De plus, l'haploinsuffisance de NOTCH1 entraîne la calcification de la valve aortique en perturbant la transcription de gènes impliqués dans l'ostéogénèse, l'inflammation et le stress oxydatif (Acharya *et al.*, 2011 ; Theodoris *et al.*, 2015). Des mutations tronquantes de NOTCH1 ont été identifiées dans des familles présentant principalement des lésions valvulaires aortiques et des patients atteints de cardiopathies conotruncales, telles que la TF et le ventricule droit à double sortie (Garg *et al.*, 2005).

- **CITED2**

C'est un gène crucial pour le développement cardiaque embryonnaire et extra-embryonnaire, est impliqué dans la transcription et l'activation de la morphogénèse cardiaque. Les expériences sur les souris démontrent que son absence entraîne des malformations cardiaques et une augmentation de l'activité transcriptionnelle de HIF1 dans des conditions d'hypoxie. Les variantes de CITED2 ont été associées à des cardiopathies congénitales, établissant ainsi son rôle pathogène dans ces anomalies cardiaques (Bamforth *et al.*, 2001 ; Weninger *et al.*, 2005).

Les recherches ont approfondi le rôle clé de la régulation de l'expression de CITED2 dans diverses cardiopathies congénitales, ainsi que son interaction avec d'autres protéines nucléaires pendant le développement cardiaque précoce et la morphogénèse (Li *et al.*, 2010).

Dans l'étude de Chen *et al.*, (2022) ils découvrent plusieurs variantes génétiques dans la région promotrice du gène CITED2 chez les patients atteints de TF. Ces variations peuvent altérer l'expression fonctionnelle de CITED2 en influençant les facteurs de transcription, ce qui pourrait contribuer au développement de TF.

- **JAG1**

C'est l'un des 5 ligands de signalisation NOTCH. Les protéines NOTCH sont une famille hautement conservée de récepteurs transmembranaires, la mutation (Gly274Asp) provoquant le TF (Guan *et al.*, 2017).

- **MYH6**

Il a un effet critique sur la croissance et le développement du cœur, mais les variantes du promoteur de *MYH6* sont inconnues. La première fois une étude révèle des variants dans la région promotrice du gène *MYH6* chez des patients chinois atteints de communication interventriculaire isolée et sporadique. Ces variants ont été associés à une diminution significative de l'expression du gène *MYH6* et à des altérations des sites de liaison des facteurs de transcription, ce qui confirme leur caractère pathogène (Zuo *et al.*, 2022).

- **FOXH1**

C'est un facteur de transcription, se compose de deux domaines majeurs : le domaine *forkhead*, crucial pour la liaison à l'ADN, et un domaine C-terminal qui interagit avec les protéines Smad. Ce domaine d'interaction Smad (SID) est caractérisé par les sous-motifs FM1

et FM2, ainsi qu'un motif d'interaction Smad central partagé avec d'autres cofacteurs R-Smad (Germain *et al.*,2000 ; Randall *et al.*,2004). Trois variations ont été identifiées dans le domaine *forkhead*, impactant potentiellement la fonction biologique : P35L, V112M, et la variante courante S113T. Cette dernière variation constitue un exemple supplémentaire d'un polymorphisme fréquent observé à la fois dans les HPE, TGA, et TF, ce qui suscite un intérêt particulier (Roessler *et al.*,2008).

- **Tbx1**

La corrélation entre les maladies coronariennes et la délétion du chromosome 22q11.2 est fréquente, avec 17 % des patients atteints de TF présentant cette délétion.

Cette délétion, généralement provoquée par une recombinaison non homologe entre des répétitions à faible nombre de copies entraîne la suppression d'un segment génomique contenant le facteur de transcription cardiaque TBX1 (Griffin *et al.*, 2010).

- **FLT4**

Codant pour le récepteur du facteur de croissance endothéliale vasculaire 3 (VEGFR3), il est impliqué dans le développement et le maintien des systèmes cardiovasculaires et lymphovasculaires (Olsson *et al.*, 2006 ; Karaman *et al.*, 2022).

Des études ont identifié FLT4 comme l'un des gènes les plus fréquemment associés au TF non syndromique. Des analyses génétiques ont révélé plusieurs variants de perte de fonction FLT4 chez des patients atteints de TF, notamment des variants entraînant une troncature prématurée des protéines et des changements de cadre dans les domaines Ig FLT4 et la protéine kinase VEGFR3. Ces découvertes soulignent le rôle de FLT4 dans le TF et les cardiopathies congénitales, bien que le mécanisme exact par lequel les variants FLT4 induisent les anomalies cardiaques du TF nécessite encore des investigations approfondies (Althali et Hentges, 2022).

4.2 Syndromes associés avec la tétralogie de Fallot

4.2.1 Syndrome de charge

Est une condition rare d'origine génétique, caractérisée par une variété de dysfonctionnements organiques, notamment des anomalies cardiaques, des colobomes (anomalie oculaire congénitale), des atrésies des choanes (orifices nasaux), des anomalies auriculaires, des troubles génitaux, et des retards de développement nécessitant une approche multidisciplinaire pour la prise en charge. Les anomalies cardiaques sont fréquentes, présentes chez 70 à 80 % des patients, avec la TF comme anomalie la plus courante, ainsi que d'autres défauts septaux et des cardiopathies conotruncales (Wahid *et al.*, 2014).

4.2.2 Syndrome de Di George

Est causé par une microdélétion sur le bras long du chromosome 22 (22q11). Il présente une grande variabilité dans ses symptômes, qui ne sont pas entièrement représentés par l'acronyme CATCH 22. Le diagnostic peut être fait avant ou après la naissance, caractérisé par une dysmorphie faciale distinctive, une agénésie thymique, une absence de glandes parathyroïdes provoquant une hypocalcémie, et des malformations cardiaques telles que la TF. Il est également connu sous le nom de syndrome cardio-vélo-facial de Shprintzen ou syndrome cardiofacial de Cayler en raison de ses caractéristiques cardiaques et faciales. (Minier *et al.*, 2005).

4.2.3 Syndrome d'Alagille Est une maladie génétique dominante touchant principalement le foie et le cœur, causée par des mutations dans le gène JAG1 ou le récepteur NOTCH2. Il se caractérise par une cholestase chronique, une malformation cardiaque congénitale (généralement une sténose pulmonaire), des anomalies squelettiques (comme les vertèbres en papillon), des modifications oculaires (telles que l'embryotoxon postérieur) et un phénotype spécifique. Sa prévalence est estimée à 1/30 000 naissance vivante. Bien que la tétralogie de Fallot avec hypoplasie des branches pulmonaires soit la malformation cardiaque la plus courante, d'autres manifestations peuvent également être présentes (Arch Dis Child, 2021).

4.2.4 Syndrome de Noonan (SN)

Est une maladie génétique rare, avec une incidence d'environ 1 sur 2000 à 2500 naissances, se manifestant par des signes faciaux distinctifs, des anomalies cardiaques

telles que la sténose des valves pulmonaires et la cardiomyopathie hypertrophique, un retard de croissance, des anomalies squelettiques comme le pectus et la scoliose, des retards de développement variables et une prédisposition à certaines tumeurs. Cette condition est génétiquement diversifiée et est causée par des mutations dans les gènes impliqués dans la voie de signalisation intracellulaire *RAS/mitogen-activated protein kinases* (MAPK) (Anne-Claire, 2023).

4.2.5 Syndrome Kabuki, ou Syndrome de Niikawa-Kabuki

Est une condition congénitale rare caractérisée par un déficit intellectuel, un retard de croissance pré et postnatal, des variations faciales et des malformations cardiaques et squelettiques.

Dans la plupart des cas, il est associé à des mutations non héréditaires du gène *MLL2* (*KMT2D*), bien qu'il puisse également être transmis de manière autosomique dominante (Léa, 2018) les symptômes oculaires sont rares, tandis que les malformations cardiaques congénitales, telles que la TF, sont fréquentes (Adem.orphanet, 2012).

4.2.6 Trisomie 21

Également connue sous le nom de syndrome de Down, est une anomalie congénitale résultant d'un chromosome supplémentaire sur la 21^e paire, ce qui porte le total des chromosomes à 47 au lieu de 46. La cause de cette condition reste inconnue (Cardenas,2017) elle est souvent associée à des anomalies cardiaques telles que Des défauts septaux auriculaires, ventriculaires ou atrioventriculaires, ainsi qu'à la TF (Miron, 2011).

4.2.7 Trisomie 13

Également connue sous le nom de syndrome de Patau, est une anomalie génétique caractérisée par la présence de trois chromosomes 13 au lieu de deux, entraînant un total de 47 chromosomes au lieu de 46 (Catalan-Massé, 2024). C'est l'une des anomalies chromosomiques les plus fréquentes, et elle est souvent associée à diverses cardiopathies congénitales telles que la TF, la persistance du canal artériel et les communications interauriculaires (Elfira *et al.*,2019).

4.2.8. Syndrome d'Adams-Oliver (AOS)

Est une condition héréditaire caractérisée par des anomalies cardiaques, cutanées et des membres, présentant une diversité génétique avec des formes autosomiques dominantes et récessives (Hassed *et al.*, 2017).

Les caractéristiques courantes incluent des anomalies de la peau et du cuir chevelu, des anomalies orthopédiques telles que des membres réduits ou supplémentaires, des anomalies du système nerveux central comme la microcéphalie, des anomalies ophtalmologiques rares, mais présentes, et des malformations cardiaques congénitales telles que la TF (Blair *et al.*, 2011). L'incidence est estimée à 0,44 pour 100 000 naissances vivantes, bien qu'elle puisse être sous-estimée, et six gènes sont impliqués dans la pathogenèse, certains faisant partie de la voie CDC42/RAC1 et d'autres de la voie de signalisation Notch (Hassed *et al.*, 2017).

4.2.9. Syndrome de délétion 1p36

Est le deuxième syndrome de délétion le plus répandu. Ses caractéristiques cliniques incluent un visage dysmorphique, un large éventail de déficiences intellectuelles, une faiblesse musculaire, des crises, des anomalies cérébrales, des malformations cardiaques congénitales, des troubles visuels, une perte auditive, des anomalies osseuses et des problèmes génito-urinaires (Battaglia, 2012).

Les anomalies cardiaques comprennent plusieurs types de défauts septaux, des anomalies des valves, la persistance du canal artériel, la TF, des problèmes avec l'aorte et des anomalies spécifiques du ventricule droit (Battaglia *et al.*, 2008).

4.2.10. Délétions récurrentes

De 1,35 Mo de 1q21.1 sont souvent liées à la microcéphalie, à une légère déficience intellectuelle, à des traits dysmorphiques légers, à une petite taille et à divers problèmes oculaires tels que le strabisme, les colobomes et la cataracte. Les anomalies auditives neurosensorielles sont également courantes (Christiansen *et al.*, 2004). Moins fréquemment, d'autres symptômes peuvent apparaître, y compris des malformations cardiaques congénitales telles que le canal artériel persistant, la TF et divers troubles psychiatriques et comportementaux. Les anomalies cardiaques comprennent plusieurs types de malformations congénitales, allant du défaut septal atrial aux transpositions des gros vaisseaux. La condition est diagnostiquée par analyse chromosomique microarray (Digilio *et al.*, 2013).

Le gène potentiellement impliqué dans les malformations cardiaques congénitales dans cet intervalle est GJA5, qui code pour une protéine impliquée dans les connexions entre les cellules cardiaques (Guida *et al.*, 2013).

4.2.11. Duplication réciproque de 1q21.1

Est associée à des malformations cardiaques congénitales, principalement la TF, mais aussi le VSD (*Ventricular septal defect*), le TGA (Transposition des grandes artères) et le PVS (petite veine saphène) (Mefford *et al.*, 2008 ; Rosenfeld *et al.*, 2012 ; Soemedi *et al.*, 2012). Le gène potentiellement impliqué dans ces malformations est GJA5. D'autres anomalies congénitales comprennent l'hypospadias, le pied bot, les hémivertèbres et la dysplasie de la hanche. Les individus affectés peuvent présenter des manifestations neurocomportementales telles que la déficience intellectuelle, le retard de développement et des traits autistiques, bien que certains n'aient aucun problème de ce type (Brunetti-Pierrri *et al.*, 2008 ; Bernier *et al.*, 2016).

5. Conseil génétique

Le conseil génétique en cardiologie implique d'informer les patients sur les aspects Génétiques des cardiopathies congénitales, d'organiser des dépistages appropriés, et d'utiliser les tests génétiques pour améliorer la prise en charge médicale. Il intègre également des aspects psychologiques, sociaux, éthiques et juridiques. Ce processus comprend plusieurs étapes, telles que l'évaluation des antécédents familiaux, l'estimation des risques et la communication des résultats. Les risques de récurrence de maladies génétiques sont souvent calculés en fonction des modèles de transmission génétique et des facteurs de risque empiriques. Les CC environ 3 % des cas suivent des modes de transmission mendéliens, tandis que la plupart sont de cause génétique inconnue. Le risque d'avoir un enfant atteint d'une cardiopathie congénitale dépend de divers facteurs, y compris le statut des parents atteints et le nombre de parents affectés (Jhon *et al.*, 2022).

La TF est une maladie congénitale, mais dans la plupart des cas, elle n'est pas héréditaire. Le risque d'avoir un autre enfant avec cette condition est d'environ 3 % pour un couple qui a déjà eu un enfant atteint. Pour une femme ayant eu la TF, le risque d'avoir un enfant avec cette anomalie est d'environ 4 %, tandis que pour un homme atteint, ce risque est d'environ 2 % (Bonnet, 2011).

PARTIE PRATIQUE

PATIENS
ET
MÉTHODES

1. Cadre d'étude

L'étude que nous avons menée est une étude descriptive de type rétrospective portant sur 50 dossiers de TF. Elle s'est déroulée du mois de février jusqu'au mois de mai 2024. La collecte des données a été faite via plusieurs méthodes d'investigation, d'une part à partir des dossiers d'archives du service des urgences pédiatriques pour les nourrissons et les enfants, et du service de néonatalogie du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Constantine et d'autre part d'après un interrogatoire des patients venant consultés au niveau du cabinet médical privé du docteur Medjroubi (cardiologue) en plus d'une enquête en ligne visant les patients présentant une TF (un questionnaire formulaire sur Google drive).

2. Population d'étude

Notre étude regroupe 50 dossiers de patients atteints de TF dont 20 dossiers provenant des archives des services du CHU Constantine, 15 du cabinet médical privé de cardiologie, et 15 qui ont répondu au questionnaire en ligne.

2.1 Critères d'inclusion

L'étude inclut tous les patients atteints de TF confirmée et diagnostiquée par échocardiographie Doppler, tous âges confondus, visant les deux sexes ainsi que les patients opérés et non opérés.

2.2 Critères d'exclusion

Ils ne sont pas inclus dans l'étude :

- Les autres CC (cyanogène ou non).
- Les cardiopathies acquises.
- Les enfants porteurs d'une cardiomyopathie.
- Les enfants porteurs de trouble de rythme cardiaque.

3. Collecte des données

Nous avons élaboré une fiche d'enquête qui servait de recueil des données portant systématiquement sur les paramètres cliniques, thérapeutiques et évolutifs. Les informations recueillies sur les patients ont été élaborées à partir d'un questionnaire (annexe 1) comprenant les informations suivantes :

- Identité du patient : âge, sexe,
- Les antécédents parentaux.
- Les facteurs de risque chez les parents
- Les signes cliniques.

4. Analyse des données

Les données recueillies ont été traitées avec Microsoft Word version 2016 et Excel.

5. Éthique

Vu le caractère rétrospectif de l'étude, le consentement (annexe 2) n'était pas recherché par les patients, mais la confidentialité des données était respectée.

RÉSULTATS

ET

DISCUSSION

1. Caractéristiques générales de la population

Nous avons retenu 50 dossiers provenant de différentes wilayas d'Algérie, la majorité des patients proviennent de la Wilaya de Mila (20 %), de Constantine (18 %) et de Skikda (16 %) (**Figure 08**)

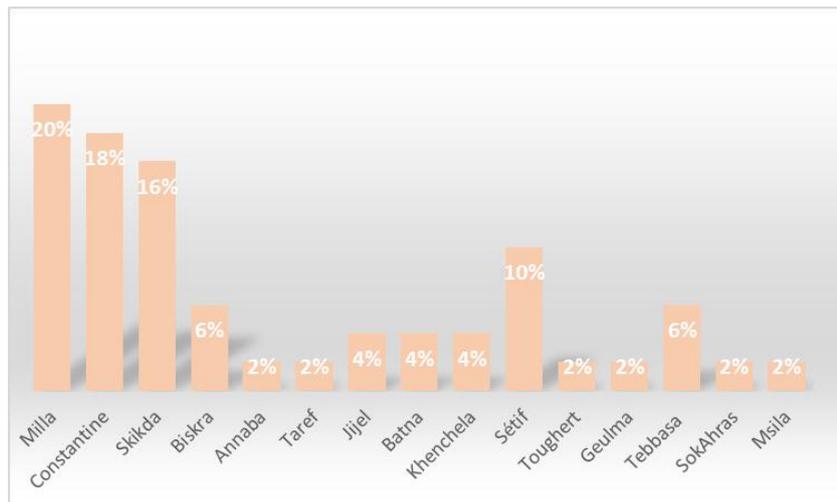


Figure 08 : Répartition géographique des patients

1.1 Répartition de la population des patients selon l'âge

La tranche d'âge la plus touchée dans notre population est entre 30 et 45 ans avec un pourcentage de 69% (**Figure 09**).

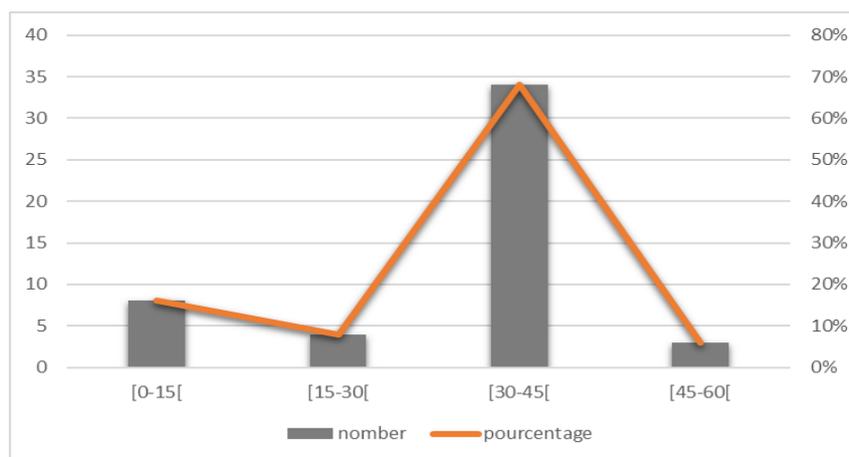


Figure 09 : Répartition des patients selon l'âge

L'âge de nos patients à l'admission varie de 3 mois jusqu'à 47 ans avec une moyenne de 31,65 ans. Cet âge semble être très avancé par rapport à celui signalé dans l'étude de Gupta *et*

al., (2001) où la moyenne d'âge rapportée est de 3,5 ans pour un intervalle d'âge allant de 1 mois à 51 ans.

1.2. Répartition de la population des patients selon le sexe

Les sujets présentant une TF sont au nombre de 50 répartis entre :

- 29 patients du sexe masculin soit 58 %
- 21 patients du sexe féminin soit 42 % (**figure 10**).

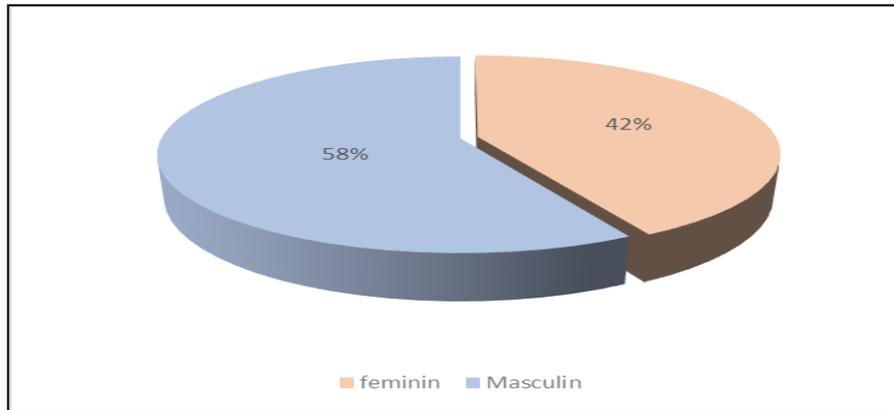


Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe

Dans notre étude, le sexe masculin présente une prédominance par rapport au sexe féminin ce qui est en accord avec la plupart des études qui ont constaté que la TF atteint plus fréquemment les hommes que les femmes (Saad, 2005 ; Mahamadou, 2022).

2. Facteur étiologique

2.1 Consanguinité

La notion de consanguinité entre les parents est notée chez 17 de nos patients soit (34 %) et la majorité sont du 1er degré (Consanguinité cousin germain 1^{er} degré) (**figure 11**).

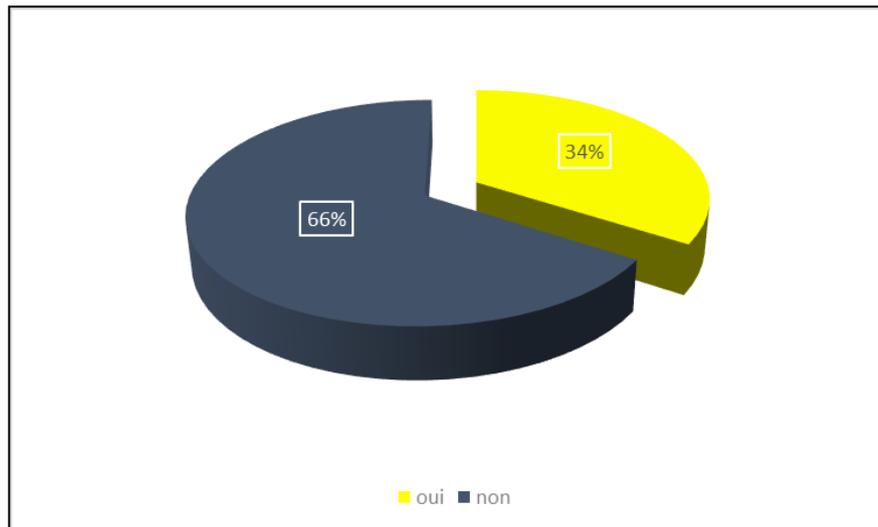


Figure 11 : Répartition des patients selon le degré de consanguinité

Nos résultats sont similaires à ceux de Kattani (2001) qui a trouvé un taux de consanguinité de 30 %, ainsi qu'à ceux de Diop *et al.* (2015) avec un pourcentage de 37 %.

La consanguinité indique une transmission selon les lois de l'hérédité mendélienne, et offre un terrain propice pour les études génétiques, et est également un facteur majoritaire, considéré comme le principal facteur de diverses malformations cardiaques.

2.2 Antécédent familial

Nous avons relevé trois cas présentant des antécédents familiaux :

- La famille du premier cas présente quatre membres avec des CC dont la mère ayant un CIV et trois cousins germains présentant un CIA.
- Deux cousins avec TF pour le deuxième cas.
- Enfin la mère du troisième patient avait une CC.

Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude de Medjroubi (2017). Cependant dans l'étude de Demba (2018), aucun antécédent familial de CC n'a été rapporté. Les antécédents familiaux constituent un facteur de risque de la TR, néanmoins la majorité des cas avec TF sont sporadiques et de rares cas *familiaux* sont rapportés.

2.3 Age de la mère au cours de la grossesse

Dans notre étude, l'âge de la mère au cours d'une grossesse d'un enfant avec TF varie entre 17 ans et 44 ans avec un âge moyen de 31 ans.

Tableau I : Répartition des patients selon l'âge de la mère au cours de la grossesse.

Age	number	pourcentage
[15-20[2	4%
[20-25[6	12%
[25-30[15	30%
[30-35[12	24%
[35-40[10	20%
[40-45[2	4%
>45	2	4%
NM	1	2%

NM : Non mentionné

La tranche d'âge des mamans ayant accouchées d'un enfant avec TF la plus représentée dans notre population se situe entre 25 et 35 ans (54%).

Nos résultats sont similaires à ceux De l'étude d'Banou (2020) dans leur étude la moyenne d'âge de 25.5 ans au Bamako ainsi qu'à l'étude d'Elalj (2010) qui trouve dans leur étude l'âge de mère entre 30et 40 ans au Maroc. De façon générale, l'âge avancé de grossesse, de plus de 40 ans, chez les mamans prédispose aux malformations.

2.4 Age du père

Dans notre étude la tranche d'âge la plus touchée est celle de30 à 35 ans suivie de la tranche de 40 à 45 ans. On constate un pourcentage de 8 % pour les pères âgés de 45 à 50 ans et 16 % âgés de plus de 50 ans.

Tableau II : Répartition des patients selon l'âge du père

Age	number	pourcentage
[20-25[1	2%
[25-30[4	8%
[30-35[12	24%
[35-40[7	14%
[40-45[11	22%
[45-50[4	8%
>50	8	16%
NM	3	16%

NM : Non mentionné

Dans notre série, l'âge du père au cours de la procréation d'un enfant avec TF varie entre 22 et 56 ans, et l'âge médian est de 41 ans. Nos résultats sont similaires à ceux de Boureghda (2023) qui a déterminé l'âge moyen du père à 40,53 ans ainsi qu'une autre étude de Joinau-Zoulovits *et al.*, (2020) qui détermine l'âge du père à plus de 35 ans. La fréquence des CC augmente avec l'âge du père qui est considéré comme l'un des facteurs contribuant au risque de développer une TF.

2.5 Facteurs environnementaux chez les parents

2.5.1 Tabac et alcool

Le Tabac a été noté chez 22 % des pères tandis que l'alcool représente 26 % de la totalité des pères de patients atteints de TF. Chez la mère, la consommation du tabac a été observée chez 6 % et l'alcool chez 4 % des cas (**Figure 12**).

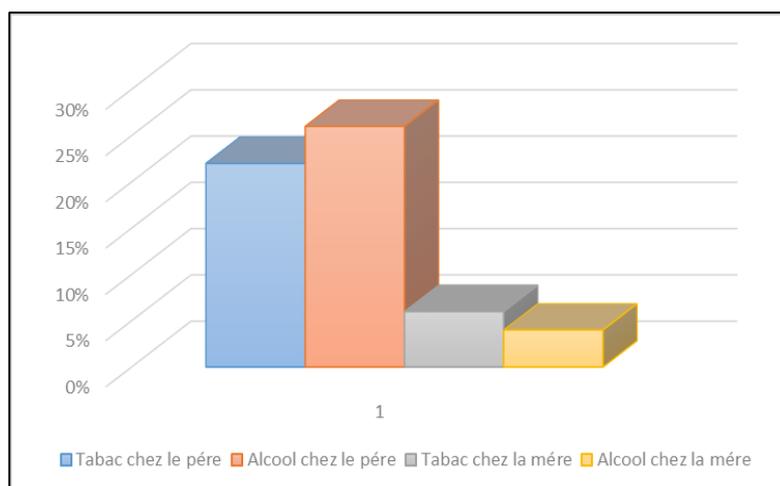


Figure 12 : Répartition selon la consommation d’alcool et du tabac chez les parents

Un pourcentage modéré de la consommation du tabac et de l’alcool est observé chez les pères dans notre population ce qui est en désaccord avec les résultats de lZhen liu *et al.*, (2013) dont la consommation du tabac était estimée à 95 %.

La consommation excessive d’alcool et de tabac pendant la grossesse peut conduire à un ensemble de malformations, dont la tétralogie de Fallot (malformations regroupées sous le terme de syndrome d’alcoolisation fœtale) (Hackshaw, 2011). Néanmoins dans notre société, la majorité des femmes ne sont pas des fumeuses actives, ce qui explique le faible pourcentage de mère fumeuse dans notre étude (6 %). Il reste à souligner l’effet du tabac passif durant la grossesse et les malformations congénitales.

Le tabagisme et l’alcool périconceptionnel chez les parents augmentent le risque de Malformation cardiaque conotruncales isolé, de malformation septale et d’obstruction desvoies d’éjection du ventricule gauche.

Le comportement d’évitement des fumeurs paternels peut diminuer le risque de certaines maladies coronariennes.

2.5.2 Autres facteurs de risque chez la mère

Si l’origine de la tétralogie de Fallot est peu connue, certains facteurs sont susceptibles de favoriser l’apparition de malformation au cours de la grossesse (figure 13).

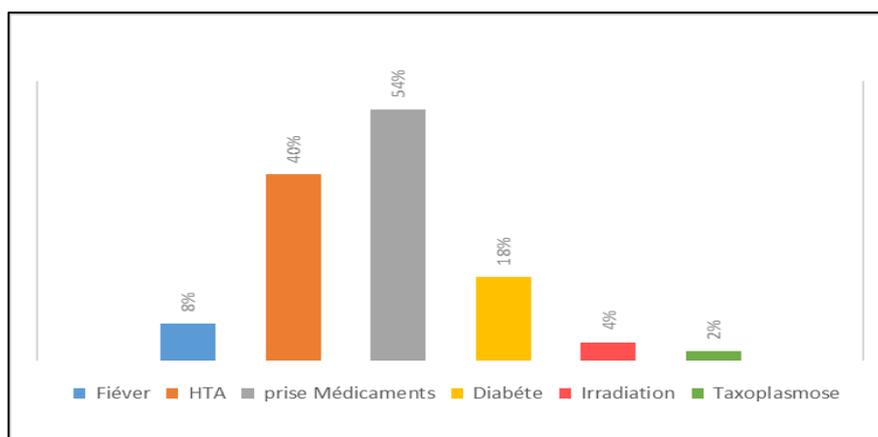


Figure 13 : Répartition des patients selon les facteurs environnementaux chez la mère.

- Dans notre population le facteur **HTA** est présent chez 40 % des cas et le **diabète** est retrouvé chez 18 % des mères. Nos résultats sont en discordance avec la littérature. Le risque tend à augmenter chez les mamans atteintes de diabète plutôt que d'HTA. L'étude de Randimbirina *et al.*, (2018) démontre le facteur HTA chez 4,26 % tandis que le diabète représente 29,1 % des cas.
- **La Prise de médicament** concerne plus que la moitié des mères d'enfants avec TF dans notre échantillon (54 %). Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude de Coulibaly, (2022).
- Autres facteurs de risque chez la mère sont décelés dans notre population à moindre fréquence telle que la **fièvre** retrouvée chez 8 %, l'**irradiation** chez 4 % et la **toxoplasrose** chez 2 %. L'**infection par le virus de la rubéole** n'a été notée chez aucune mère de notre série. Nos résultats sont similaires à l'étude de Banou, (2020).

3. Étude des caractéristiques cliniques de la TF

3.1 Formes de tétralogie de Fallot

Dans notre série, la forme de TF la plus fréquente est la forme régulière avec 82 % alors que la forme irrégulière est retrouvée chez 16 % enfin un seul cas soit 2 % présente la forme rare avec absence d'artère pulmonaire « le syndrome rare » (**Figure 14**).

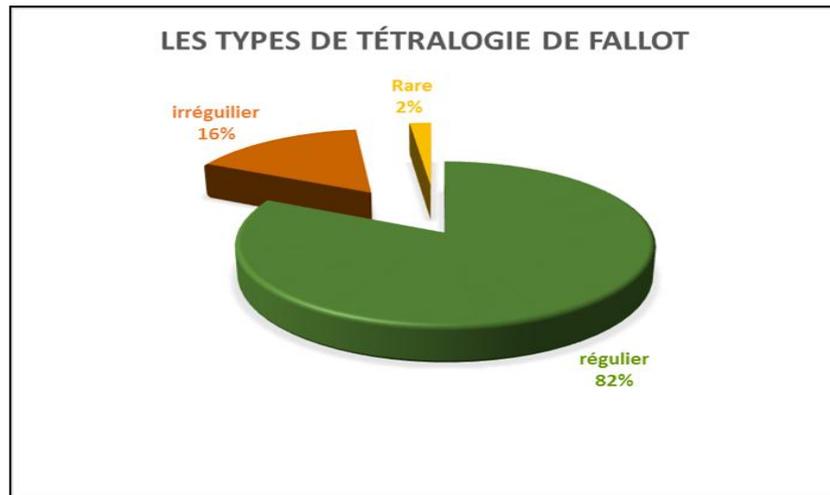


Figure 14 : Répartition des patients selon les formes de tétralogie de Fallot.

Notre résultat est en accord avec une étude portée sur le profil postopératoire de patients opérés de TF dans le service de chirurgie cardio-vasculaire de CHU Mohamed 5 de Marrakech Tandia (2017).

3.2 Age du début des symptômes

Dans notre échantillon l'apparition des symptômes de TF débute principalement (64 %) entre 5 mois et deux ans

Tableau III : Répartition des patients selon l'âge du début des symptômes.

Age	nombre	pourcentage
[0 -2[32	64%
[2 -4[8	16%
[4 -6[5	10%
[6 -8[1	2%
[8 -10[3	6%
[10 - 12[1	2%

Dans la forme classique, les symptômes sont souvent absents à la naissance. Nos résultats sont en accord avec d'autres études (Saad, 2005 ; Hakkou, 2007).

3.3 Symptomatologie

Presque la totalité des patients avec TF représentant des signes cliniques (98 %) avec des proportions variables des différents symptômes. En revanche, 4 % des patients sont asymptomatiques dans notre étude. Les différents signes cliniques retrouvés dans notre population sont représentés dans la **figure 15**.

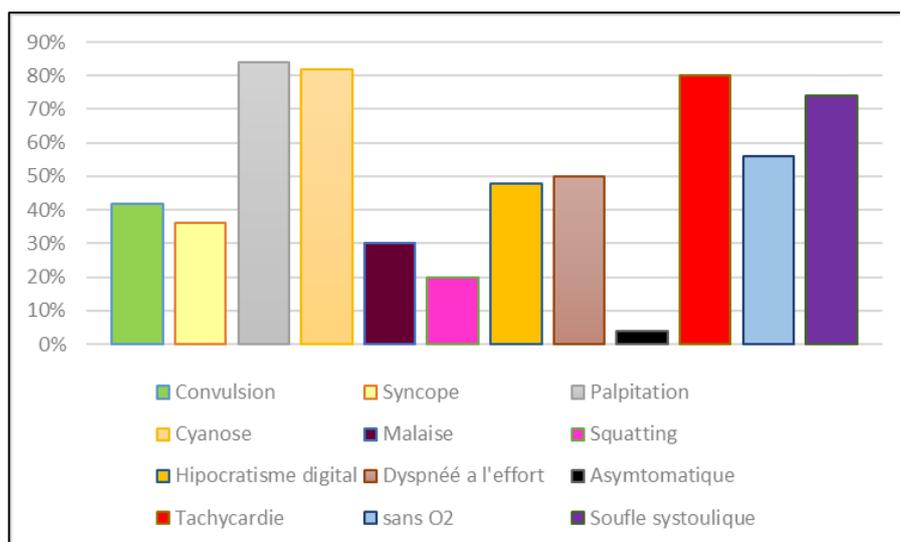


Figure 15 : Répartition des patients selon les manifestations cliniques.

- **Tachycardie**

Les patients atteints de TF ont une fréquence de « Tachycardie » très élevée estimée à 80 % dans notre série. Nos résultats se situent entre les résultats de Randimbirina *et al.*, (2018) de Madagascar qui trouve un pourcentage de 22,24 % et les résultats de Coulibaly et Bourama, (2023) à Bamako avec un pourcentage plus élevé de 97 %.

- **Saturation en O2**

Le pourcentage normal de SaO2 se situe entre 95 et 100 %. Une valeur inférieure à 70 % est considérée comme une faible saturation en oxygène, désignée par « Sans O2 ». Dans notre étude, la saturation en O2 est estimée à 56 %, caractérisée par « Sans O2 ». Nos résultats sont proches, mais à moindre fréquence de ceux de Boudess, (2019), qui a également rapporté un pourcentage de 62 %. Mingou *et al.*, (2017), ont plutôt retrouvé un pourcentage beaucoup plus élevé (83 %).

- Palpitation : retrouver chez la plupart des patients 42 cas soit (84 %).
- Retard pondéral et statural : retrouvé également chez 42 cas soit (84 %).
- Cyanose : représenté chez 41 cas soit (82 %).
- Difficulté alimentaire : présente chez 41 cas soit (82 %)
- Souffle systolique : retrouvé chez 37 cas soit (74 %)
- Dyspnée à l'effort : constaté chez 25 cas soit (50 %)
- Hippocratisme digital : signalé chez 24 cas, soit (48 %).
- Convulsion : notée chez 21 cas soit (42 %).

- Syncope : présente chez 19cas soit (36 %).
- Et enfin, les Symptômes qui apparaissent dans un faible pourcentage sont le malaise noté chez 17 cas soit (30 %) et le squatting retrouvé chez 10 patients soit (20 %).

L'apparition des différentes manifestations cliniques est toujours discutée dans la majorité des études (khattab, 2009 ; Khayat,2018).

4. Anomalies associées à la tétralogie de Fallot

Plusieurs cas de notre population d'étude (32 %) présentent des anomalies associées à la TF :

- 2 cas présentant une trisomie 21.
- 2 cas avec une fente labiale ou palatine.
- 12 cas avec une dysmorphie faciale.

Nos résultats sont similaires aux résultats de l'étude de Fattah, (2017) qui trouve dans leur étude la trisomie 21, ainsi que l'étude de khattab, (2009) qui trouve dans leur étude la dysmorphie faciale et la fente platine.

5. Traitement

5.1 Traitement médical

Le traitement médical se limite à la prise en charge des crises hypoxiques et au traitement martial en cas d'hypochromie et le cas de malaise de Fallot (anoxique) à considérer comme une urgence vitale (**Figure 16**).

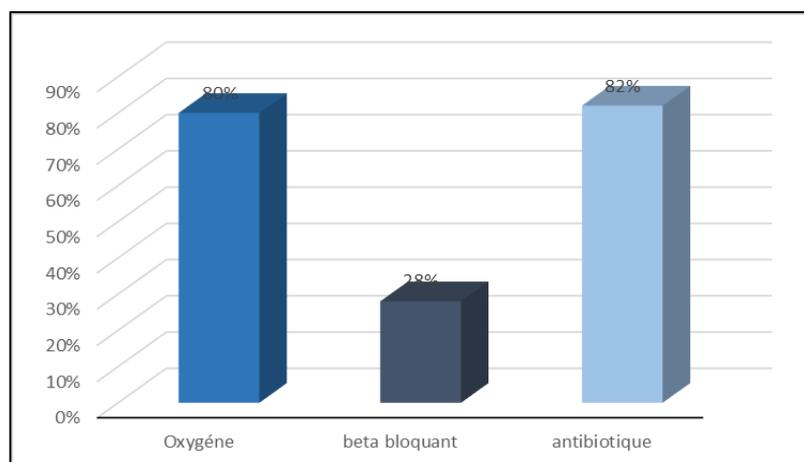


Figure 16 : Répartition des patients selon le traitement médical.

Le traitement le plus utilisé pour la plupart des patients (82 %) est les antibiotiques ce qui corrobore avec une autre étude dont l'administration des antibiotiques dépasse les 70 % (70,58 %) (Demba, 2018). En deuxième position, l'oxygénothérapie est également largement utilisée avec un pourcentage estimé à 80 %, ce qui est similaire aux résultats de l'étude de Boudess (2019). Enfin le traitement par des bêtabloquants est utilisé chez 14 patients soit un pourcentage de 28 % ce qui est en désaccord avec les résultats de l'étude de Fattah (2017) dont le traitement par les bêtas bloquant dépasse les 90 %.

5.2 Traitement chirurgical

La TF est une malformation complexe qui nécessite une réparation chirurgicale, dans notre étude 88 % des patients sont des opérés contre 12 % non opérés. (**Figure 17**)

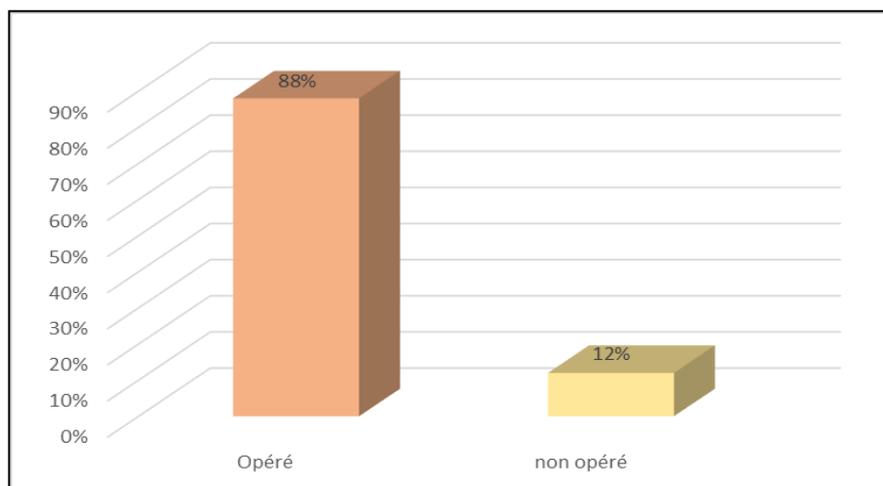


Figure 17 : Répartition des patients selon le traitement chirurgical

5.3 Age de la réalisation de l'opération

L'âge moyen de nos patients au moment de l'intervention chirurgicale est de 5 ans avec des extrêmes de 2 et 10 ans.

Tableau IV : Répartitions des patients selon l'âge de l'intervention chirurgicale.

Age	nombre	pourcentage
[0-4[20	40%
[4 -8[16	32%
[8 -12[7	14%
[12 -16[1	2%
non opéré	6	12%

40 % de nos patients avec TF ont opéré avant l'âge de 4 ans, car la réparation précoce est préconisée pour limiter la cyanose, normaliser la physiologie cardiovasculaire et minimiser les dommages au cœur et aux autres organes. Le résultat de notre étude se rapproche de celui trouvé par Hassani (2016) où la moyenne d'âge au moment de l'intervention chirurgicale a été de 47,15 mois avec des extrêmes de 9,5 mois et 10 ans. Cependant l'étude de khayat (2018) rapporte un âge moyen plus précoce de 32 mois.

5.4 Type d'intervention chirurgicale

La réparation chirurgicale se divise en deux types : la chirurgie palliative et la chirurgie curative, lorsque le résultat de la cure palliative est mauvais, il devient nécessaire de procéder à la réparation complète. Dans notre étude, la plupart des patients atteints de TF ont effectué la cure complète avec un pourcentage de 78 %, la cure palliative est retrouvée chez 38 % et enfin 28 % ont subi les deux actes chirurgicaux à savoir palliative et curative (**Figure 18**).

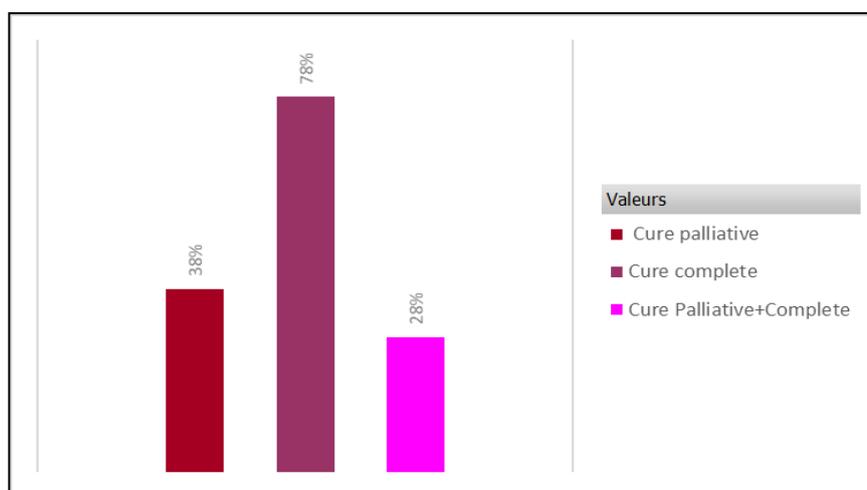


Figure 18 : Répartition des patients selon le type de traitement chirurgical

Nos résultats sont en concordance avec l'étude de Kakou (2008) qui a constaté que la plupart des patients ont subi une intervention chirurgicale complète. Néanmoins l'étude de Boudess, (2019) révèle que 70,59 % de patients ont eu recours à la chirurgie palliative

6. Évolution (Surveillance de TF opérés)

On constate que les résultats immédiats de la chirurgie de réparation d'une TF sont bons, et le taux de mortalité opératoire a beaucoup diminué vu que la chirurgie cardiaque a vu ses dernières années des progrès exceptionnels dans le monde surtout et dans notre pays. Dans notre étude un seul cas est décédé.

Cependant la réparation chirurgicale d'une TF entraîne inévitablement une régurgitation pulmonaire, qui entraîne progressivement une dilatation de VD, généralement bien tolérée pendant plusieurs années. Cette dilatation finit par devenir symptomatique et entraîne une dysfonction ventriculaire. Certaines des complications à long terme de ces patients qui, même si elles ont été complètement corrigées, ne seront jamais guéris. Dans notre étude L'insuffisance pulmonaire résiduelle a été mise en évidence chez 54 % des patients avec TF. Ce résultat est similaire de celui trouvé dans d'autres études (Aerschot et Iserin, 2011 ; D'udekem *et al.*, 2000). Il est à noter qu'après la réparation le suivi cardiologique régulier est nécessaire.

CONCLUSION

L'étude de la tétralogie de Fallot revêt une importance majeure à divers égards. Comprendre cette cardiopathie congénitale courante est crucial pour améliorer les soins médicaux, développer des traitements efficaces et soutenir les patients et leurs familles. De plus, la recherche sur la tétralogie de Fallot contribue à élargir nos connaissances sur les maladies cardiaques congénitales, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles avancées médicales dans le domaine de la cardiologie pédiatrique et de la médecine génétique. En synthèse, cette étude transcende le simple domaine médical en impactant les soins de santé, la recherche biomédicale et le bien-être des personnes concernées.

Notre étude rétrospective et descriptive de 50 cas de tétralogie de Fallot dans différentes wilayas d'Algérie sur une période de 4 mois a permis de tirer plusieurs conclusions significatives.

Sur le plan épidémiologique, nous avons observé une large variation d'âge à l'admission, allant de 3 mois à 47 ans, avec une prédominance chez les patients de sexe masculin. Certains facteurs de risque tels que la consanguinité, l'âge avancé des parents, la consommation du tabac chez le père, l'hypertension artérielle et l'utilisation de médicaments chez la mère ont été identifiés, ainsi que des associations avec des syndromes génétiques ou malformatifs tels que la trisomie 21, la dysmorphie faciale et les fentes labiales ou palatines.

Cliniquement, nous avons noté un début des symptômes entre 2 ans et 4 ans, avec la cyanose comme principal signe révélateur, suivi de palpitations, de retard de croissance pondérale et de stature due à des difficultés alimentaires. Tous les patients inclus dans notre étude ont confirmé le diagnostic par échocardiographie Doppler, mettant en évidence les différentes malformations et formes de TF.

Sur le plan thérapeutique, la majorité des patients présentant une hypoxie ont été placés sous oxygénothérapie et ont reçu des antibiotiques. Nous avons constaté que 44 patients ont été opérés, la chirurgie complète étant la procédure la plus couramment réalisée, avec 39 cas identifiés, tandis que certains patients ont bénéficié d'interventions palliatives. L'âge moyen de l'intervention chirurgicale dans notre étude variait entre 2 et 10 ans.

En termes d'évolution, notre étude a montré une amélioration dans la prise en charge de cette malformation, avec un seul cas de décès relevé. Cependant, malgré la correction chirurgicale, certains problèmes persistent, notamment des difficultés respiratoires à l'effort,

soulignant ainsi l'importance d'un suivi régulier par un cardiologue et le respect des recommandations médicales pour assurer un confort de vie optimal.

En perspectives, nous recommandons l'intégration d'études moléculaires pour une meilleure compréhension des cardiopathies congénitales, ainsi qu'une sensibilisation accrue de la population à l'importance du suivi médical de la grossesse et aux risques liés à l'accouchement. L'amélioration des méthodes d'archivage des dossiers médicaux est également nécessaire pour faciliter les études rétrospectives et améliorer la prise en charge des cardiopathies congénitales, offrant ainsi à nos enfants une meilleure qualité de vie.

**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

Acharya, A., Hans, C. P., Koenig, S. N., et al. (2011). Inhibitory role of Notch1 in calcific aortic valve disease. *PLoS One*, 6, e27743.

Aerschot, I., Laurence Iserin. (2011). Surveillance d'une tétralogie de Fallot opérée.

Aguilar, C.R., et al. (2008). Persistent pulmonary hypertension of the newborn following ingestion of nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy. *An Pediatr (Barc)*, 68(4), 357-360.

Akoudad, H., Cherti, M., Lahlou, I., Housni, A., et al. (2000). La tétralogie de Fallot : aspects cliniques et thérapeutiques. *Maroc Médical*, 22(3). <https://revues.imist.ma/index.php/MM/article/view/787>

Alison, M., Lapierre, C., Déry, J., et al. (2017, June 12). Tétralogie de Fallot : évaluation radiologique post-opératoire. Available online.

Althali, N. J., and Hentges, K. E. (2022). Genetic insights into non-syndromic Tetralogy of Fallot. *Frontiers in Physiology*, 13, 1012665.

Althali, N. J., and Hentges, K. E. (2022). Genetic insights into non-syndromic Tetralogy of Fallot. *Front Physiol*, 13, 1012665. DOI.

Apitz, C., Webb, G. D., and Redington, A. N. (2009). Tetralogy of Fallot. *The Lancet*, 374(9699), 1462-1471.

Arch Dis Child. (2021). Alagille syndrome. *106*(Suppl 2), A1-A21.

Armstrong ,(2022). Présentation des maladies des valvules cardiaques. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/maladies-des-valvules-cardiaques/pr%C3%A9sentation-des-maladies-des-valvules-cardiaques>

Artavanis-Tsakonas, S., Rand, M. D., and Lake, R. J. (1999). Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science*, 284, 770-776.

Arthur, F. (1850-1911). Tétralogie de fallot. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21598580>

Aumont, M. C., Douard, H., Fauchier, L., et al. (2009). Sémiologie Cardiologique.

Aziouaze, F. (2013). Anatomie du cœur : topographie et dissection.

Bailliard, F., and Anderson, R. H. (2009). Tetralogy of Fallot. Link.

Bamforth, S. D., Braganca, J., Eloranta, J. J., et al. (2001). Malformations cardiaques, agénésie surrénalienne, anomalies de la crête neurale et exencéphalie chez les souris dépourvues de *Cited2*, un nouveau co-activateur *Tfap2*. *Nat. Genet.*, 29, 469-474. DOI

Banhidy, F., et al. (2010). Congenital abnormalities in the offspring of pregnant women with type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus: a population-based case-control study. *Congenit Anom (Kyoto)*, 50(2), 115-121.

Banou, N. (2020). Profil épidémiologique, clinique et évolutif des cardiopathies congénitales au service de néonatalogie du CHU Gabriel Touré–Bamako (Doctoral dissertation, USTTB).

Bassett, A. S., Scherer, S. W., and Brzustowicz, L. M. (2010). Copy number variations in schizophrenia: critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease. *Am J Psychiatry*, 167, 899-

Bassett, M. D., FRCPC, Miriam S. Reuter, MD, Sarah Malecki, MD. (2023). Clinically Relevant Genetic Considerations for Patients with Tetralogy of Fallot.

Battaglia, A., Hoyme, H. E., Dallapiccola, B., et al. (2007-2008). Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. *Pediatrics*, 121, 404-410. doi: 10.1542/peds.

Battaglia. (2012). Syndrome de délétion 1p36. Link.

Benson, D. W., Silberbach, G. M., Kavanaugh-McHugh, A., et al. (1999). Mutations in the cardiac transcription factor *NKX2.5* affect diverse cardiac developmental pathways. *J Clin Invest*, 104, 1567-1573.

Bernier, R., Steinman, K. J., Reilly, B., et al. (2015-2016). Clinical phenotype of the recurrent 1q21.1 copy-number variant. *Genet Med*, 18, 341–349. DOI.

Bhalla, S. S., Robitaille, L., and Nemer, M. (2001). Cooperative activation by GATA-4 and *YY1* of the cardiac B-type natriuretic peptide promoter. *J Biol Chem*, 276, 11439-11445.

Black, B. L., and Cripps, R. M. (2010). Myocyte enhancer factor 2 transcription factors in heart development and disease. *Heart Development and Regeneration*, 673-699.

Blair, H. J., Tompson, S., Liu, Y. N., et al. (2011). Evc2 is a positive modulator of Hedgehog signaling that interacts with Evc at the ciliary membrane and is also found in the nucleus. *BMC Biol*, 9, 14. doi: 10.1186/1741-7007-9-14.

Blais, S. (2021). Évaluation à long terme des différentes stratégies de prise en charge chirurgicale pour la correction de la tétralogie de Fallot.

Boot, E., Oskarsdottir, S., Loo, J. C. Y., et al. (2023). Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*, 25, 100344.

Bordet, L. (2019). Evaluation de la croissance des artères pulmonaires par l'index de Nakata, dans les cardiopathies congénitales obstructives du cœur droit.

Botto, L.D., Lynberg, M.C., and Erickson, J.D. (2001). Congenital heart defects, maternal febrile illness, and multivitamin use: a population-based study. *Epidemiology*, 12(5), 485-490.

Bouchard, M. (2009). Fonctions aberrantes des facteurs de transcription GATA chez l'humain : régulation de l'expression ectopique du gène CYP19A1 par GATA3/4 dans les cellules de cancer du sein et effet des mutations ponctuelles de GATA4 sur la régulation de ses gènes cibles gonadiques.

Boudess, H. (2019). Tétralogie de Fallot : Aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs. Mémoire de DES en Pédiatrie, Université Cheikh Anta Diop, N°126, 2019.

Bouregdha, R. (2023). CARDIOPATHIES CONGÉNITALES : PRÉVALENCE ET CARACTÉRISTIQUES DANS LA WILAYA DE TIZI-OUZOU (Doctoral dissertation, Faculté de Médecine Université MOULOUD MAMMERRI-TIZI OUZOU).

Bourouhou, Z., Bouamoud, A., Salmi, N., et al. (2023, April). Agénésie de la valve pulmonaire avec communication interventriculaire découverte à l'âge adulte suite à une endocardite infectieuse : à propos d'un cas. *Annales de Cardiologie et d'Angéologie*, 72(2), 101573. Elsevier Masson.

Brain Lowry. (2023). Le système de surveillance des anomalies congénitales de l'Alberta : compte rendu des données sur 40 ans avec prévalence et tendances de certaines anomalies congénitales entre 1997 et 2019.

Bray, S., and Bernard, F. (2010). Notch targets and their regulation. *Curr Top Dev Biol*, 92, 253-275.

Brent, M. (2023). Présentation les troubles cardiaques et vasculaires du rythme cardiaque. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiaques-et-vasculaires/troubles-du-rythme-cardiaque/pr%C3%A9sentation-des-troubles-du-rythme-cardiaque>

Bridier, T. (2020). Évaluation précoce de la plastie valvulaire pulmonaire après cure complète de tétralogie de Fallot.

Browne, M.L., et al. (2007). Maternal caffeine consumption and risk of cardiovascular malformations. *Birth Defects Res a Clin Mol Teratol*, 79(7), 533-543

Bruneau, B. G. (2002). Transcriptional regulation of vertebrate cardiac morphogenesis. *Circ Res*, 90, 509-519.

Bruneau, B. G., Bao, Z. Z., Fatkin, D., et al. (2001). Cardiomyopathy in *Irx4*-deficient mice is preceded by abnormal ventricular gene expression. *Mol Cell Biol*, 21, 1730-1736.

Bruneau, B. G., Bao, Z. Z., Tanaka, M., et al. (2000). Cardiac expression of ventricle-specific homeobox gene *Irx4* is modulated by *Nkx2.5* and *dHand*. *Dev Biol*, 217, 266-277.

Brunetti-Pierri, N., Berg, J. S., Scaglia, F., et al. (2015). Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *

Cardenas, J. (2017). La trisomie 21 (mongolisme ou syndrome de Down): facteurs de risque, symptômes et prise en charge.

Carmichael, S.L., et al. (2003). Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for conotruncal heart defects. *Birth Defects Res a Clin Mol Teratol*, 67(10), 875-878.

Cascino, T., and Shea, M. (2023). Cathétérisme cardiaque. [Available online.](#)

Catalan-Massé, S. (2024). La trisomie 13 : une anomalie génétique rare.

Charef, R., Chair Draa Tani, B., and Kazzouz, B. (2021-2022). Les cardiopathies congénitales chez l'enfant.

Charline, D. (2020). Dyspnée. <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/pneumologie/dyspnee>

Charrière, A., Ruchat, P., and Stefano Di Bernardo, C.H.U.V. (2012). Correction chirurgicale de la tétralogie de Fallot étude comparative de deux méthodes.

Charron, F. (1999). Nemer GATA transcription factors and cardiac development. *Semin Cell Dev Biol*, 10, 85-91.

Charron, F., and Nemer, M. (2000). Cardiac development and regulation of cardiac transcription. In: *Heart Physiology and Pathophysiology* (4th ed.). Sperelakis N. (Ed.). Academic Press, San Diego, USA.

Chen, J. N., and Fishman, M. C. (1996). Zebrafish tinman homolog demarcates the Heart field and initiates myocardial differentiation. *Development*, 122, 3809-3816.

Chen, Y., et al. (2001). Increased XRALDH2 activity has a posteriorizing effect on the central nervous system of *Xenopus* embryos. *Mech Dev*, 101(1-2), 91-103.

Chen, Z., Chen, H. X., Hou, H. T., et al. (2022). Pathophysiological role of variants of the promoter region of CITED2 gene in sporadic Tetralogy of Fallot patients with cellular function verification. *Biomolecules*, 12(11), 1644. DOI.

Cheng, S. K., Olale, F., Bennett, J. T., et al. (2003). EGF-CFC proteins are essential coreceptors for the TGF- β signals Vg1 and GDF1. *Genes Dev*, 17, 31-36. DOI.

Christoffels, V. M., Habets, P. E., Franco, D., et al. (2000). Chamber formation and morphogenesis in the developing mammalian heart. *Dev Biol*, 223, 266-278.

Clagett-Dame, M., and DeLuca, H.F. (2002). The role of vitamin A in mammalian reproduction and embryonic development. *Annu Rev Nutr*, 22, 347-381.

Clur, S. A., Van Brussel, P. M., Mathijssen, I. B., et al. (2011). Audit of 10 years of referrals for fetal echocardiography. *Prenat Diagn*, 31(12), 1134-40.

Constam, D. B., and Robertson, E. J. (2000). SPC4/PACE4 regulates a TGF β signaling network during axis formation. *Genes Dev*, 14, 1146-1155.

Cooreman, M. (2022). Le nœud sinusal. <https://medipedia.be/fr/fibrillation-auriculaire/comprendre/le-nœud-sinusal>

Corraini, C., Siverides, C. K., and Bassar, A. S. (2016). The importance of copy number variation in congenital cardiac disease. *NPI Genom Med*, 1, 1603.

Correa, A., et al. (2008). Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol*, 199(3), 237.e1-9.

Coulibaly, B. (2022). TETRALOGIE DE FALLOT Aspects épidémio-cliniques, thérapeutiques et évolutifs.

Coulibaly, B.M. (2023). La Chirurgie des cardiopathies congénitales au centre André FESTOC du CHU Mère-enfant « le Luxembourg » de Bamako (CHUME): Indications et Résultats.

Crawford, K., Bracher-Smith, M., Owen, D., et al. (2019). Medical consequences of Pathogenic CNVs in adults: analysis of the UK Biobank. *J Med Genet*, 56, 131-138.

Crossley, M., Merika, M., and Orkin, S. H. (1995). Self-association of the erythroid transcription factor GATA-1 mediated by its zinc finger domains. *Mol Cell Biol*, 15, 2448-2456.

D'Udekem, Y., MD ; Ovaert, C., MD ; Grandjean, F., MD ; et al. (2000). Tetralogy of Fallot Transannular and Right Ventricular Patching Equally Affect Late Functional Status. *Circulation*, 102(suppl III), III-116-III-122.

Dagouassat, M. (2006). Analyse génotypique et fonctionnelle des cardiomyocytes issus de la différenciation précoce des cellules souches embryonnaires murines (Doctoral dissertation, Nantes).

Dagouassat, M. (2006). Analyse génotypique et fonctionnelle des cardiomyocytes issus de la différenciation précoce des cellules souches embryonnaires murines (Doctoral dissertation, Nantes).

Desjardins, C. A., and Naya, F. J. (2016). The Function of the MEF2 Family of Transcription Factors in Cardiac Development, Cardiogenomics, and Direct Reprogramming. *J Cardiovasculaire Dev Dis*, 3(3), 26. DOI.

Dezube, R. (2021). Cyanose. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-a%C3%A9riennes/sympt%C3%B4mes-des-maladies-respiratoires/cyanose>

Di Lisi, R., Millino, C., Calabria, E., et al. (1998). Combinatorial cis-acting elements control tissue-specific activation of the cardiac troponin I gene in vitro and in vivo. *J Biol Chem*, 273, 25371-25380.

Digilio, M. C., Bernardini, L., Consoli, F., et al. (2013). Congenital heart defects in recurrent reciprocal 1q21.1 deletion and duplication syndromes: rare association with pulmonary valve stenosis. *Eur J Med Genet*, 56, 144–149. DOI.

Diop et al. (2015). La chirurgie de la tétralogie de Fallot et des agénésies pulmonaires : résultats de 40 cas opérés au Sénégal.

Durocher, D., Charron, F., Warren, R., et al. (1997). The cardiac transcription factors Nkx2-5 and GATA-4 are mutual cofactors. *EMBO J*, 16, 5687-5696.

Ebrahimian, K. (2018). Regulation and function of MEF2 in cardiomyocytes.

El Yandouzi, A. (2012). TETRALOGIE DE FALLOT (A propos de 55 cas).

Elalj, I. (2010). Étude épidémiologique des cardiopathies congénitales. (A propos de 445 cas). Thèse de Doctorat en Médecine, Université Sidi Mohamed Ben Abdallah, Faculté de Médecine et de Pharmacie Fès, Maroc.

Elamrani, M. R. (1992). Épidémiologie des cardiopathies congénitales. Thèse de Médecine, Casablanca – 1992 - N°325.

Elfira, et al. (2019). Patau Syndrome with Genotype 47, XY , +13,t(13:18).

Eriksson, U.J., Cederberg, J., and Wentzel, P. (2003). Congenital malformations in offspring of diabetic mothers--animal and human studies. *Rev Endocr Metab Disord*, 4(1), 79-93.

Estelle,B.(2018).<https://www.sante-surlenet.com/maladies/cardiologie/cardiomyopathies/>

Fattah, M. (2017). LA TETRALOGIE DE FALLOT Aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs : A propos de 125 cas colligés au centre hospitalier national d'enfants Albert Royer.

Franco, D., & Campione, M. (2003). The role of pitx2 during cardiac development. *Trends Cardiovasc Med*, 13, 157-163. DOI.

Friedberg, M. K., Silverman, N. H., Moon-Grady, A. J., et al. (2009). Prenatal detection of congenital heart disease. *J Pediatr*, 155, 26–31.

Friedli, B. (2011). *Encycl. Méd. Chiro, pédiatrie*, 32-015-B-10.

Garg, V., Muth, A. N., Ransom, J. F., et al. (2005). Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature*, 437, 270-274.

Georges, R. O. (2012). Diversité fonctionnelle du facteur de transcription Tbx5 dans le cœur.

Germain, S., Howell, M., and Esslemont, G. M. (2000). Homeodomain et les facteurs de transcription en hélice ailée recrutent des Smads activés vers des éléments promoteurs distincts via un motif d'interaction Smad commun. *Développement de gènes.*, 14, 435-451.

Ghatpande, S., et al. (2000). Anterior endoderm is sufficient to rescue foregut apoptosis and heart tube morphogenesis in an embryo lacking retinoic acid. *Dev Biol*, 219(1), 59-70.

Gillen-Goldstein, J., et al. (2013). *Nutrition in pregnancy*. Wolters Kluwer: UpToDate Helth Clinical Solutions.

Gioli-Pereira, L., Pereira, A. C., Bergara, D., et al.(2008). Frequency of 22q11.2 microdeletions in sporadic non-syndromic tetralogy of Fallot cases. *International Journal of Cardiology*, 126, 374-378.

Gisella, A. C. P. (2012). Évolution à long terme après correction d'une tétralogie de Fallot.

Glass, C.K., and Rosenfeld, M.G. (2000). The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors. *Genes Dev*, 14(2), 121-143.

Goldmuntz, B., Bamford, R. N., Karkera, J. D., et al. (2002). CFC1 mutations in patients with transposition of the great arteries and double-outlet right ventricle. *Am J Hum Genet*, 70, 776-780.

Goldmuntz, E., Geiger, E., and Benson, D. W. (2001). NKX2.5 mutations in patients with tetralogy of Fallot. *Circulation*, 104, 2565-2568.

Grepin, C., Dagnino, L., Robitaille, L., et al. (1994). A hormone-encoding gene identifies a pathway for cardiac but not skeletal muscle gene transcription. *Mol Cell Biol*, 14, 3115-3129.

Griffin, H. R., Töpf, A., Glen, E., et al. (2010). Systematic survey of variants in TBX1 in non-syndromic tetralogy of Fallot identifies a novel 57 base pair deletion that reduces transcriptional activity but finds no evidence for association with common variants. *Heart*, 96(20), 1651-5. DOI

Guan, Y., Xu, D., Garfin, P. M., et al. (2017). Human hepatic organoids for the analysis of human genetic diseases. *JCI Insight*, 2(17), e94954. DOI.

Guida, V., Ferese, R., Rocchetti, M., et al. (2012-2013). A variant in the carboxyl-terminus of connexin 40 alters GAP junctions and increases risk for tetralogy of Fallot. *Eur J Hum Genet*, 21, 69–75. DOI.

Guize, L., Piot, O., Lavergne, T., and Le Heuzey, J. Y. (2006). <https://www.academie-medecine.fr/les-troubles-du-rythme-cardiaque-du-sujet-age/>

Gupta, D., Saxena, A., Kothari, S. S., et al. (2001). Detection of coronary artery anomalies in tetralogy of Fallot using a specific angiographic protocol. *The American Journal of Cardiology*, 87, 241-244.

Haase, S. M., Vicen-Wyhony, L. M., and Somerville, M. J. (2004). Chromosome 1q21.1 contiguous gene deletion is associated with congenital heart disease. *Circ Res*, 94, 1429–1435. [PubMed](#) / [CrossRef](#).

Haddad, A., Bourezak, R., Aouiche, M., et al. (2015, September). Chirurgie des cardiopathies congénitales à l'âge adulte. À propos de 540 cas. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 64(4), 241-248. Elsevier Masson.

Hakkou, J. (2007). Tétralogie de Fallot à Rabat. Thèse de médecine, Rabat.

Hao, J., Ju, H., Zhao, S., et al. (1999). Elevation of expression of Smads 2, 3, and 4, decorin and TGF-beta in the chronic phase of myocardial infarct scar healing. *J Mol Cell Cardiol*, 31(3), 667-678.

Harvey, R. P. (1999). Seeking a regulatory roadmap for heart morphogenesis. *Semin Cell Dev Biol*, 10, 99-107.

Hassani, S. (2018). Chirurgie à cœur fermé chirurgicale et palliative des cardiopathies congénitales : à propos de l'expérience de l'Hôpital l'Enfant de Rabat. Thèse de Médecine, Rabat, N°235, 2018.

Hassed, S., Li, S., Mulvihill, J., et al. (2017). Adams-Oliver syndrome: review of the literature, refining the diagnostic phenotype. *Am J Med Genet A*, 173, 790-800. doi: 10.1002/ajmg.a.37889.

Hochgreb, T., et al. (2003). A caudorostral wave of RALDH2 conveys anteroposterior information to the cardiac field. *Development*, 130(22), 5363-5374.

Hoogendoon, C., Duchatcau, N., Sánchez-Quintana, D., et al. (2013). A high-resolution atlas and statistical model of the human heart from multiscale CT. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 32(1), 28-44.

Hori, K., Sen, A., and Artavanis-Tsakonas, S. (2013). Notch signaling at a glance. *J Cell Sci*, 126, 2135-2140.

Huang, T., et al. (2023). Bicuspid Aortic Valve-Associated Regulatory Regions Reveal GATA4 Regulation and Function During Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Based Endothelial-Mesenchymal Transition-Brief Report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023 Feb. [PMID](#) 36519469, Free PMC Article.

Jenkins, K.J., et al. (2007). Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*, 115(23), 2995-3014.

Jin, S. C., Homsy, J., Zaidi, S., et al. (2017). Contribution of rare inherited and de novo variants in 2,871 congenital heart disease probands. *Nat Genet*, 49, 1593-1601.

Joinau-Zoulovits, F., Bertille, N., Cohen, J. F., et al. (2020). Association between advanced paternal age and congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 35(9), 2113.

Kabamba, A.T., Shamashanga, L.K., Mwaba, J.J., et al. (2014, June). Prévalence de l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les femmes enceintes à Lubumbashi (République Démocratique du Congo). *Pan Afr Med J.*, 18, 132. doi:10.11604/pamj.2014.18.132.4091

Kacir, K. (2014). L'IRM cardiaque des patients opérés d'une tétralogie de Fallot. [Available online.](#)

Kakou, G., et al. (2008). Approche thérapeutique de la tétralogie de Fallot en Afrique subsaharienne à propos de 130 cas hospitalisés à l'institut de cardiologie d'Abidjan (ICA) Cote d'Ivoire. *Annales de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*, 3(2), 29-44.

Karaman, S., Paavonsalo, S., Heinolainen, K., et al. (2022). Interaction des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire dans le maintien des vaisseaux spécifiques à un organe. *J. Exp. Méd.*, 219(3). DOI.

Karkera, J. D., Lee, J. S., Roessler, E., et al. (2007). Loss-of-function mutations in growth differentiation factor-1 (GDF1) are associated with congenital heart defects in humans. *Am J Hum Genet*, 81(5), 987-994. DOI.

Keegan, B.R., et al. (2005). Retinoic acid signaling restricts the cardiac progenitor pool. *Science*, 307(5707), 247-249.

Kelly, R. G. (2023). Développement précoce du cœur : le film vient de sortir. *Médecine/sciences*, 39, 807-809.

Khattab, B. (2009). Approche pre-opératoire par cathétérisme cardiaque de la tétralogie de Fallot. Thèse de Médecine, Université Mohamed V, Maroc, N°74, 1983.

Khayat, M. A. (2018). LA CHIRURGIE DE LA TETRALOGIE DE FALLOT (à propos de 62 cas).

Knowles, R. L., Ridout, D., Crowe, S., et al. (2017). Ethnic and Socioeconomic Variation in Incidence of Congenital Heart Defects. *Arch Dis Child*, 102(6), 496-502.

Kodo, K., Nishizawa, T., Furutani, M., et al. (2012). Genetic analysis of essential cardiac transcription factors in 256 patients with non-syndromic cardiac congenital heart defects. *Circ J*, 76, 1703-1711.

Latrémouille, C., and Lintz, F. (2005). Anatomie du cœur. *EMC-Cardiologie-Angeiologie*, 2(3), 231-251.

Lavallée, G. (2004). Caractérisation d'un membre de la famille XKLF dans le développement cardiaque.

Lavallée, G., et al. (2006). The Kruppel-like transcription factor KLF13 is a novel regulator of heart development. *EMBO J*, 25, 5201-5213.

Lavenir, A. C., MacNeill, C., Mucher, C., et al. (1994). GATA-4/5/6, a subfamily of three transcription factors transcribed in developing heart and gut. *J Biol Chem*, 269, 23177-23184.

Léa, G. (2018). Syndrome Kabuki. Retrieved from <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/maladies-rares/syndrome-kabuki/>.

Li, Q., Pan, H., Guan, L., et al. (2012). La mutation CITED2 relie les malformations cardiaques congénitales à la dérégulation de l'expression du gène cardiaque VEGF et PITX2C. *Biochimie. Biophysique. Rés. Commun.*, 423, 895-899. DOI

Loffredo, C.A. (2000). Epidemiology of cardiovascular malformations: prevalence and risk factors. *Am J Med Genet*, 97(4), 319-325.

Lucchesi, J. C. (2019). Epigenetics, Nuclear Organization and Gene Function: With implications of epigenetic regulation and genetic architecture for human development and health.

Lulianella, A., and Lohnes, D. (2002). Chimeric analysis of retinoic acid receptor function during cardiac looping. *Dev Biol*, 247(1), 62-75.

Luna-Zurita, L., Prados, B., Grego-Bessa, J., et al. (2010). Integration of a Notch-dependent mesenchymal gene program and Bmp2-driven cell invasiveness regulates murine cardiac valve formation. *J Clin Invest*, 120, 3493-3507.

Mably, J. D., and Liew, C. (1996). Factors involved in cardiogenesis and the regulation of cardiac-specific gene expression. *Circ Res*, 79, 4-13.

Maeda, J., Yamagishi, H., Matsouka, R., et al. (2000). Frequent association of 22q11.2 deletions with tetralogy of Fallot. *American Journal of Medical Genetics*, 92, 269-27.

Mahamadou. (2022). Devenir de la sténose infundibulaire résiduelle après la cure chirurgicale complète de la tétralogie de Fallot dans sa forme régulière. Etude rétrospective sur 36 mois (Janvier 2017-Décembre 2019) A propos de 46 cas. [Available online](#).

Mateja, W.A., et al. (2012). The association between maternal alcohol use and smoking in early pregnancy and congenital cardiac defects. *J Womens Health (Larchmt)*, 21(1), 26-34.

McDonald-McGinn, D. M., Sullivan, K. E., Marino, B., et al. (2015). 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 1, 15071.

Medjroubi, M., and Benmekhbi, H. (2017). Profil épidémiologique des cardiopathies congénitales opérées chez l'enfant (Doctoral dissertation, Université Constantine 3 Salah Boubnider, Faculté de médecine).

Medjroubi. (2017). Profil épidémiologique des cardiopathies congénitales opérées chez l'enfant.

Mefford, H. C., Sharp, A. J., Baker, C., et al. (2008). Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. *N Engl J Med*, 359, 1685–1699. DOI.

- Mingou, J., et al.** (2017). Multiparity in patients with non-corrected Fallot tetralogy.
- Minier, F., Carles, D., Pelluard, F., et al.** (2005). Syndrome de Di George, étude rétrospective de 52 cas. DiGeorge syndrome, a review of 52 patients. *Archives de pédiatrie*, 12, 254-257.
- Miron, P.** (2011). Dépistage prénatal de la trisomie 21 et autres aneuploïdies au premier trimestre.
- Molkentin, J. D., Lin, Q., Duncan, S. A., et al.** (1997). Requirement of the transcription factor GATA4 for heart tube formation and ventral morphogenesis. *Genes Dev*, 11, 1061-1072.
- Morrissey, F. I., Ip, H. S., Tang, Z., Lu, M. M., & Parmacek, M. S.** (1997). GATA-5: a transcriptional activator expressed in a novel temporally and spatially-restricted pattern during embryonic development. *Dev Biol*, 183, 21-36.
- NNadeau, M.** (2007). Participation de l'endocarde dans les malformations cardiaques du syndrome Holt-Oram.
- Napoli, J.L.** (2011). Effects of ethanol on physiological retinoic acid levels. *IUBMB Life*, 63(9), 701-706.
- Nemer, G., and Nemer, M.** (2002). Cooperative interaction between GATA5 and NF-ATc regulates endothelial endocardial differentiation of cardiogenic cells. *Development*, 129, 4045-4055.
- Nemer, G., Fadlalah, F., Usta, J., et al.** (2006). A novel mutation in the GATA4 gene in patients with Tetralogy of Fallot. *Hum Mutat*, 27, 903-704.
- Olson, E. N.** (2006). Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. *Science*, 313, 1922-1927.
- Olsson, A.K., Dimberg, A., Kreuger, J., and Claesson-Welsh, L.** (2006). Signalisation du récepteur VEGF Dans le contrôle de la fonction vasculaire. *Nat. Le révérend Mol. Cell Biol*, 7(5), 359-371. DOI.
- Ortelli, F.** (2017). Prise en charge et résultats chirurgicaux des enfants opérés d'une Tétralogie de Fallot à Lausanne entre 2005 et 2015. [Available online](#).

Oster, M.E., Riehle-Colarusso, T., and Correa, A. (2010). An update on cardiovascular malformations in congenital rubella syndrome. *Birth Defects Res a Clin Mol Teratol*, 88(1).

Oulahbib, A. (2017). Approche épidémiologique des cardiopathies

Ouziel, F. (2021). L'intérêt d'une rééducation cardio-pulmonaire dans la tétralogie de Fallot en vue d'améliorer la qualité de vie du patient (*Doctoral dissertation*).

Pan, J., and Baker, K.M. (2007). Retinoic acid and the heart. *Vitam Horm*, 75, 257-283.

Pashmforoush, M., et al. (2004). Nkx2-5 pathways and congenital heart disease; loss of ventricular myocyte lineage specification leads to progressive cardiomyopathy and complete heart block. *Cell*, 117(3), 373-386.

Pierpont, M. E., Brueckner, M., Chung, W. K., et al. (2018). Genetic basis for congenital heart disease: revisited: scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 138, 653-c711.

Pizzuti, A., Sarkozy, A., Newton, A. L., et al. (2003). Mutations of ZFPM2/FOG2 gene in sporadic cases of tetralogy of Fallot. *Hum Mutat*, 22, 372-377.

Pollock, J. D., and Makaryus, A. N. (2022). Physiology, Cardiac Cycle. *In* StatPearls [Internet] StatPearls Publishing.

Pon, J. R., and Marra, M. A. (2016). MEF2 transcription factors: developmental regulators and emerging cancer genes. *Oncotarget*, 7(3), 2297-2312.

Potthoff, M. J., and Olson, E. N. (2007). MEF2: a central regulator of diverse developmental programs. *Development*, 134(23), 4131-4140.

Raab, C. (2023). Retard staturale et pondérale.
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/maladies-diverses-du-nourrisson-et-de-l-enfant/retard-de-croissance-chez-les-enfants>

Randall, R. A., Howell, M., Page, C. S., et al. (2004). Reconnaissance de complexes contenant du Smad2 phosphorylé par un nouveau motif d'interaction Smad. *Mol. Cellule. Biol.*, 24, 1106-1121.

Randimbirinina, Z. L., Tsirimalala, R., Marie Y., et al. (2018). Épidémiologie, clinique et thérapeutique des cardiopathies congénitales à Antananarivo.

Rankin, C. T., Bunton, T., Lawler, A. M., & Lee, S.-J.(2000). Regulation of left-right patterning in mice by growth/differentiation factor-1. *Nat Genet*, 24, 262-265. DOI.

Ray, J.G., O'Brien, T.E., & Chan, W.S. (2001). Preconception risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM*, 94(8), 435-444.

RefSeq. (2012). Gata6. [Link](#).

Riley, P. R., Gertenstein, M., Dawson, K., et al. (2000). Early exclusion of Hand1-deficient cells from distinct regions of the left ventricular myocardium in chimeric mouse embryos. *Dev Biol*, 227, 156-168.

Rochais, F., Robert, G.K., and Zaffran, S. (2019). Développement et régénération cardiaque. In : *Biologie et pathologie du cœur et des vaisseaux*, 3-12.

Roessler, E., Ouspenskaia, M. V., Karkera, J. D., et al. (2008). Reduced NODAL signaling strength via mutation of several pathway members including FOXH1 is linked to human heart defects and holoprosencephaly. *Am J Hum Genet.*, 83(1), 18-29. DOI

Rosenfeld, J. A., Traylor, R. N., Schaefer, G. B., et al. (2012). Proximal microdeletions and microduplications of 1q21.1 contribute to variable abnormal phenotypes. *Eur J Hum Genet*, 20, 754–761. [PMC](#) / DOI.

Ross, S.A., et al. (2000). Retinoids in embryonal development. *Physiol Rev*, 80(3), 1021-1054.

Rossant, J., and Rossant, L. (2019). Épidémiologie et génétique des cardiopathies congénitales et des cardiomyopathies de l'enfant. *La Revue du Praticien*, 56(6), 599-604. https://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1210_cardiopathie_congenitale

Saad, A. (2005). Tetralogie de Fallot à Casablanca (à propos de 140 cas). Thèse de médecine, Casablanca, 2005.

Said, A. S. (2015-2016). L'effet de la réadaptation cardiovasculaire à l'effort sur l'aspect physique, clinique et psychologique chez les coronariens

Salerno, D., Delwaidé, J., and Detry, O. (2021). Hypocratism digital.

Shaffer, F., McTatay, R., and Ze, C. L. (2014). A healthy heart is not a metronome: An integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>

Silva, K. P., Rocha, L. A., Leslie, A. T., et al. (2014). Newborns with congenital heart diseases: epidemiological data from a Single reference center in Brazil. *J Prenat Med*, 8(1-2), 11-6.

Simon, M. (1995). Gotta have GATA. *Nat Genet*, 11, 9-11.

Siversides, C. K., Liond, A. C., Cosuain, G., et al. (2012). Rare copy number variation in adults with tetralogy of Fallot implicates novel risk gene pathways. *PLoS Genet*, 8, 1002843.

Siwik, E. S., Erenberg, F., and Zahka, K. G. (2008). Tetralogy of Fallot. In Moss and Adams' *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult* (eds. Allen, H. D., Driscoll, D., Feltes, T. F., et al.), 7th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 888-909.

Sizarov, A., de Boer, A. Y., et al. (2011). Formation of the building plan of the human heart: morphogenesis, growth, and differentiation. *Circulation*, 123, 1125-1135.

Smith, J. C. (2001). T-targets: clues to understanding the functions of T-box proteins. *Dev Growth Differ*, 43, 1-11.

Soemedi, R., Topf, A., Wilson, I. J., et al. (2012). Phenotype-specific effect of chromosome 1q21.1 rearrangement and GJA5 duplications in 2436 congenital heart disease patients and 6760 controls. *Hum Mol Genet*, 21, 1513–1520. DOI.

Soulimani, Y. A. (2018). Insuffisance cardiaque chronique : traitement et éducation thérapeutique du patient.

Srivastava, D., and Olson, E. N. (2000). A genetic blueprint for cardiac development. *Nature*, 407, 221-226.

Stallmeyer, B., Fenge, H., Nowak-Göttl, U., and Schulze-Bahr, E. (2010). Mutational spectrum in the cardiac transcription factor gene NKX2.5 (CSX) associated with congenital heart disease. *Clin Genet*, 78, 533-540.

Svensson, E. C., Huggins, G. S., Clendenin, H. C., et al. (2000). A syndrome of tricuspid atresia in mice with a targeted mutation of the gene encoding Fog-2. *Nat Genet*, 25, 353-356.

Takeuchi, J. K., and Bruneau, B. G. (2007). *Irx11*, a divergent Iroquois homeobox family transcription factor gene. *Gene Expr Patterns*, 7(1-2), 51-6. DOI.

Tandia, A. (2017). Résultat du traitement chirurgical définitif de la tétralogie de Fallot. Thèse de Médecine, Université de Marrakech, N°030, 2017.

Tararbit, K. (2014). Assistance médicale à la procréation et cardiopathies congénitales : études en population (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).

Theodoris, C. V., Li, M., White, M. P., et al. (2015). Human disease modeling reveals integrated transcriptional and epigenetic mechanisms of NOTCH1 haploinsufficiency. *Cell*, 160, 1072-1086.

Thiam, M. (2009). Chirurgie de la tétralogie de fallot : Indications et résultats à propos de 34 cas opérés à Dakar.

Thomas, T., Yamagishi, H., Overbeck, P. A., et al. (1998). The bHLH factors, dHAND and eHAND, specify pulmonary and systemic cardiac ventricles independent of left-right sidedness. *Dev Biol*, 196, 228-236.

Thompson, A. D., and Shea, M. J. (2022). <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cardiovasculaires/sympt%C3%B4mes-des-maladies-cardiovasculaires/%C3%A9vanouissement>

Timmerman, L. A., Grego-Bessa, J., Raya, A., et al. (2004). Notch promotes epithelial-mesenchymal transition during cardiac development and oncogenic transformation. *Genes Dev*, 18, 99-115.

Tomita-Mitchell, A., Maslen, C. L., Morris, C. D., et al. (2007). GATA4 sequence variants in patients with congenital heart disease. *J Med Genet*, 44, 779-783.

Tremblay, N. (2014). Cartographie génétique d'une forme familiale autosomale dominante d'anévrysmes du septum interventriculaire et de communications interventriculaires au chromosome 10p15. [Available online.](#)

Violeau, M., Levy, B., Faranpour, F., et al. (2015). <https://link.springer.com/article/10.1007/s13341-015-0590-z>

Wahid, F. A., Seghrouchni, A., Hatim, A. E., et al. (2014). Syndrome CHARGE avec tétralogie de Fallot : à propos d'un cas CHARGE syndrome with tetralogy of Fallot : report of a case. *Pan Afr Med J.*, 19, 319. French. DOI

Wall, N. A., Craig, E. J., Labosky, P. A., et al. (2000). Mesoderm induction and reversal of left-right pattern by mouse GDF1, a Vg1-related gene. *Dev Biol*, 227, 495-509. DOI.

Weiss, M. J., and Orkin, S. H. (1995). Transcription factor GATA-1 permits survival and maturation of erythroid precursors by preventing apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92, 9623-9627.

Weninger, W. J., Lopes, F. K., Bennett, M. B., et al. (2005). Dunwoodie SL Cited2 est nécessaire à la fois pour la morphogenèse cardiaque et l'établissement de l'axe gauche-droite dans le développement de la souris. *Développement*, 132, 1337-1348. DOI.

Wilson, J. H., Schnettler, W. T., Lubert, A. M., et al. (2022). *Maternal Cardiac Care – E-Book: A Guide to Managing Pregnant Women with Heart Disease.*

Yamagishi, H., Yamagishi, C., Nakagawa, O., et al. (2001). The combinatorial activities of Nkx2.5 and dHAND are essential for cardiac ventricle formation. *Dev Biol*, 239, 156-168.

Yasuhara, J., and Garg, V. (2021). Genetics of congenital heart disease: a narrative review of recent advances and clinical implications. *Transl Pediatr*, 10, 2366-2386.

Yatera, D. (2019). Prise en charge chirurgicale des cardiopathies congénitales cyanogènes au Mali avant l'avènement de la C.E.C dans le service de Chirurgie « B » au CHU Point-G.

Zaidi, S., Choi, M., Wakimoto, H., et al. (2013). De novo mutations in histone modifying genes in congenital heart disease. *Nature*, 498, 220-223.

Zhu, L., et al. (2022). Transcription Factor GATA4 Regulates Cell Type-Specific Splicing Through Direct Interaction with RNA in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Progenitors.

Zile, M.H. (2001). Function of vitamin A in vertebrate embryonic development. *J Nutr*, 131(3),7

Zile, M.H. (2004). Vitamin A requirement for early cardiovascular morphogenesis specification in the vertebrate embryo: insights from the avian embryo. *Exp Biol Med* (Maywood), 229(7), 598-606.

Zuo, J. Y., Chen, H. X., Liu, Z. G., et al. (2022). Identification and functional analysis of variants of MYH6 gene promoter in isolated ventricular septal defects. *BMC Med*

ANNEXE

Annexe 1

QUESTIONNAIRE SUR LA MALADIE DE TÉTRALOGIE DE FALLOT :

Information du patient :

Service:.....

Numéro de dossier :.....

Nom : Prénom :.....

Sexe : F M :

Date de naissance : Age :.....

Adresse actuelle :.....

Origine :.....

Niveau d'étude :

jamais d'étude Primaire Moyen Secondaire Universitaire

Situation Familiale : Marié(e) Célibataire Divorcé(e)

Poids Actuel:..... Taille actuelle :.....

1/ Antecedents familiaux :

Consanguinité entre parents : oui Non

Cas similaire de la famille : Oui Non

Si oui précisez le membre de la famille atteint :

2/ Periode néonatale du patient :

Accouchement :.....

Poids de naissance : Taille de naissance :..... PC :.....

Cyanose : Oui Non

Le score d'Apgar :

Détresse respiratoire :Oui Non

Autres :

3/ CLINIQUE

Signes fonctionnels :

Début des symptômes (age) :.....

Retard pondéral et statural : oui Non

Difficulté alimentaire : Oui Non

Convulsion : Oui Non

Syncope : Oui Non

Palpitation: Oui Non

Cyanose: Oui Non

Malaise: Oui Non

Squatting : Oui Non

Hippocratismes digital : Oui Non

Asymptomatique :

Signes physiques :

Fréquence cardiaque :.....

Tachycardie

Bradycardie

SaO2 sans oxygène :..... SaO2 sous oxygène :.....

Tête dysmorphie faciale : Oui Non

Fente labiale et/ou palatine : Oui Non

Souffle systolique : Oui Non

Autres :

4/Diagnostique :

Radio pulmonaire :

Conclusion :

.....
.....

ECG :

Conclusion :.....
.....

Échographie cardiaque :

Conclusion:.....
.....

5 / Traitement :

Traitement médical :

Oxygène : Oui Non

Beta bloquant : oui Non

Antibiotique : Oui Non

Traitement chirurgical :

opéré : oui Non

si oui ,quelle est le geste

chirurgical:.....

Age de réalisation :.....

Jamais opéré : Oui Non

Évolution :

Date du dernier contrôle :.....

Décès : oui Non

Cyanose :..... SaO2 :.....

Cure palliative :

Cure complete :

Date :..... Age :.....

Décès : Oui Non :

Persistence des signes cliniques : Oui Non

lesquelles :

Informations des parents du patient :

Nom /Prénom :

Age de la mère :

Age du père :

Nombres d'enfants :

Profession de mère :

Profession de père :

Combien d'enfants atteints :

Au cours de la grossesse :

L'age de maman au cours de la grossesse :

Fièvre : oui Non

HTA : oui Non

Prise médicamenteuse : Oui Non

Alcool : Oui Non

Tabac : oui Non

Diabète non traité : Oui Non

Irradiation : Oui Non

Sérologie :

Toxoplasmose : Oui Non

Rubéole : Oui Non

Merci pour votre aide !!!

Annexe 2

Formulaire de consentement libre et éclairer :

Lisez avec attention le contenu de ce document. Ne signez ce document qu'après avoir lu et rempli toutes les parties.

Nous menons des recherches sur les cardiopathies congénitales le cas de Tétralogie de Fallot et souhaiterions inclure votre enfant à ces recherches. Avant de procéder à ça, nous aimerions vous fournir des informations sur l'étude et solliciter votre consentement pour y participer.

L'objectif de cette étude est de bien connaître les maladies cardiopathies congénitales est préciser le cas de Tétralogie de Fallot et ses effets sur le cœur et d'autre système comme le système respiratoire ,circulatoireets .Nous cherchons également à déterminer les facteurs responsables de l'apparition de ces malformations en particulier et les méthodes les plus importantes utilisées dans le domaine médical pour diagnostiquer les cardiopathies congénitales et trouver des solutions pour atténuer ses complications ,améliorer la vie des individus atteints et œuvrer pour leur offrir un environnement approprié .

Confidentialité :

Toutes les informations recueillies pendant l'étude seront conservées de manière confidentielle et stockées de manière sécurisée. Les données seront anonymes et analysées collectivement pour garantir la confidentialité. Seul le personnel de recherche autorisé aura accès aux données, et toute découverte publiée ne comprendra pas d'informations identifiables.

Il m'a clairement été précisé que je suis ENTIEREMENT LIBRE D'ACCEPTER OU DE REFUSER QUE MON ENFANT PARTICIPE A CETTE RECHERCHE.

Je certifie avoir compris l'objectif, et les modalités de cette étude. Je donne mon accord pour la participation à cette étude.

Je soussigné(e), Monsieur,.....certifie avoir reçu la note d'information concernant cette étude

Signature :

RÉSUMÉS

Résumé

La tétralogie de Fallot est la cardiopathie congénitale cyanogène la plus fréquente. Les objectifs de notre étude sont d'évaluer les facteurs étiologiques potentiellement associés à un risque accru de développer la tétralogie de Fallot, d'examiner les différents aspects de la pathologie tant sur le plan clinique que thérapeutique ainsi qu'à une évaluation des aspects évolutifs et des complications de la maladie, tant avant qu'après traitement.

Notre étude rétrospective et descriptive portée sur dossiers médicaux de 50 cas de TF provenant de différentes wilayas d'Algérie, collectés sur une période de 4 mois.

Nos Résultats indiquent que l'âge des patients varie entre 3 et 47 ans, avec une prédominance masculine. Les facteurs étiologiques les plus fréquemment identifiés étaient la consommation d'alcool chez le père et l'hypertension artérielle chez la mère, suivis de la consanguinité (34 %), ces derniers étant considérés comme des facteurs majeurs de diverses malformations cardiaques. Les signes cliniques prédominants étaient les palpitations et le retard de croissance pondérale et staturale (observés chez 84 % des cas), suivis de la cyanose (82 %). Des malformations cardiovasculaires associées à la TF ont été diagnostiquées chez 32 % des cas, la plus fréquente étant la dysmorphie faciale. L'évolution spontanée de nos patients a été marquée par le décès d'un seul cas.

Notons que certains patients ont présenté des crises anoxiques au moment du diagnostic de leur cardiopathie, et la majorité a nécessité une oxygénothérapie et un traitement antibiotique. Le diagnostic de TF a été confirmé par échocardiographie Doppler.

Dans notre étude, le traitement le plus couramment réalisé pour traiter cette malformation a été la correction chirurgicale complète, avec un âge moyen d'intervention de 5 ans. Certaines complications à long terme persistent chez ces patients, même après une correction chirurgicale complète.

En conclusion, nous soulignons l'importance du dépistage anténatal ou néonatal précoce de la TF dans notre pays, ainsi que la nécessité de mettre en place un système de sécurité sociale pour prendre en charge les frais d'un traitement chirurgical coûteux, mais curatif, dès le plus jeune âge.

Mots clés : tétralogie de Fallot, facteur de risque, diagnostic, traitement, évolution

Abstract

Tetralogy of Fallot is the most common cyanogenic congenital heart disease. The objectives of our study are to evaluate the etiological factors potentially associated with an increased risk of developing tetralogy of Fallot, to examine the different aspects of the pathology both clinically and therapeutically as well as to evaluate the evolutionary aspects and complications of the disease, both before and after treatment.

Our study retrospective and descriptive based on medical records of 50 cases of TF from different wilayas of Algeria, collected over a period of 4 months.

Our results indicate that the age of patients varies between 3 and 47 years, with a male predominance. The most frequently identified etiological factors were paternal alcohol consumption and maternal high blood pressure, followed by consanguinity (34%), the latter being considered major factors in various cardiac malformations. The predominant clinical signs were palpitations and delay in weight and height growth (observed in 84% of cases), followed by cyanosis (82%). Cardiovascular malformations associated with TF were diagnosed in 32% of cases, the most common being facial dysmorphism. The spontaneous evolution of our patients was marked by the death of a single case.

Note that some patients presented with anoxic attacks at the time of diagnosis of their heart disease, and the majority required oxygen therapy and antibiotic treatment. The diagnosis of TF was confirmed by Doppler echocardiography. In our study, the most commonly performed treatment to treat this malformation was complete surgical correction, with an average age of intervention of 5 years. Some long-term complications persist in these patients even after complete surgical correction.

In conclusion, we highlight the importance of early antenatal or neonatal screening for TF in Our country, as well as the need to establish a social security system to cover the costs of expensive, but curative, surgical treatment, from the youngest age.

Keywords: tetralogy of Fallot, risk factor, diagnosis, treatment, evolution

ملخص

تعتبر رباعية فالو الأكثر شيوعاً بين أمراض القلب الخلقية الزرقاء. تهدف دراستنا إلى تقييم العوامل الإتيولوجية المحتملة التي ترتبط بزيادة خطر تطور رباعية فالو، وفحص الجوانب المختلفة للمرض من الناحية السريرية والعلاجية، بالإضافة إلى تقييم الجوانب التطورية والمضاعفات التي تحدث قبل وبعد العلاج. دراستنا الارتجاعية الوصفية استندت إلى الملفات الطبية لـ 50 حالة من رباعية فالو من ولايات مختلفة في الجزائر، جمعت خلال فترة 4 أشهر.

تشير نتائجنا إلى أن أعمار المرضى تتراوح بين 3 و47 سنة، مع غلبة الذكور. كانت العوامل الإتيولوجية الأكثر شيوعاً هي استهلاك الكحول عند الأب وارتفاع ضغط الدم عند الأم، تليها القرابة (34%)، وهذه الأخيرة تعتبر من العوامل الرئيسية لتشوهات القلب المتعددة. كانت الأعراض السريرية الأكثر شيوعاً هي الخفقان وتأخر النمو الوزني والطولي (لوحظت في 84% من الحالات)، تليها الزرقة (82%). تم تشخيص تشوهات قلبية وعائية مرتبطة برباعية فالو في 32% من الحالات، وكان أكثرها شيوعاً هو التشوه الوجهي. كانت التطورات التلقائية لمرضانا ملحوظة بوفاة حالة واحدة فقط. نلاحظ أن بعض المرضى قد أصيبوا بنوبات نقص الأكسجة عند تشخيص مرضهم القلبي، وأغلبهم احتاجوا إلى العلاج بالأكسجين والمضادات الحيوية. تم تأكيد تشخيص رباعية فالو بواسطة تخطيط صدى القلب دوبلر. في دراستنا، كان العلاج الأكثر شيوعاً لمعالجة هذا التشوه هو التصحيح الجراحي الكامل، بمتوسط عمر تدخل قدره 5 سنوات. لا تزال بعض المضاعفات الطويلة الأمد مستمرة عند هؤلاء المرضى حتى بعد التصحيح الجراحي الكامل. في الختام، نؤكد على أهمية الكشف المبكر عن رباعية فالو قبل الولادة أو عند حديثي الولادة في بلدنا، وكذلك ضرورة إنشاء نظام للضمان الاجتماعي لتغطية تكاليف العلاج الجراحي الباهظة ولكن الشافية، في أقرب وقت ممكن.

الكلمات المفتاحية: رباعية فالو، عامل الخطر، التشخيص، العلاج، التطور