

CARACTÉRISTIQUES DU CANAL ATRIOVENTRICULAIRE CHEZ LES ENFANTS AVEC ET SANS SYNDROME DE DOWN : ÉTUDE LIBANAISE

<http://www.lebanesemedicaljournal.org/articles/58-1/original1.pdf>

Ghassan CHÉHAB^{1,2,3}, Issam EL-RASSI², Alain ABDO¹, Hassan FAKHOURY¹, Imad CHOKOR¹

Wajdi HADDAD³, Zakhia SALIBA²

Chéhab G, El-Rassi I, Abdo A, Fakhoury H, Chokor I, Haddad W, Saliba Z. Caractéristiques du canal atrioventriculaire chez les enfants avec et sans syndrome de Down : Étude libanaise. *J Med Liban* 2010 ; 58 (1) : 3-7.

Chehab G, El-Rassi I, Abdo A, Fakhoury H, Chokor I, Haddad W, Saliba Z. Atrioventricular septal defect characteristics in infants with and without Down's syndrome : A Lebanese study. *J Med Liban* 2010 ; 58 (1) : 3-7.

RÉSUMÉ • OBJECTIFS : Étudier les caractéristiques démographiques et anatomiques du canal atrioventriculaire (CAV), son association à la trisomie 21 (T21) et à d'autres malformations cardiaques ou extracardiaques, et enfin le rôle éventuel de la consanguinité dans la survenue de cette anomalie.

PATIENTS ET MÉTHODES : A partir d'un large groupe de patients consécutifs (n = 2195) porteurs d'une cardiopathie congénitale, inscrits sur une période de 9 ans (entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2007) au Registre national de cardiologie pédiatrique et congénitale (RNPC), Société libanaise de cardiologie à Beyrouth. 120 patients porteurs d'un CAV ont été recensés. Les caractéristiques analysées ont été l'âge, le sexe, le type de CAV, l'âge de la mère, la présence de consanguinité entre les parents biologiques (cousins de 1^{er} et second degré) et enfin, la ou les malformations cardiaques ou extracardiaques éventuellement associées.

RÉSULTATS : Le CAV a constitué 5,5% des cas, avec une nette prédominance masculine (58% de garçons). Plus de la moitié des patients (57,5%) étaient porteurs de T21. Le CAV était complet dans 81,7% des cas (n = 98). L'âge maternel moyen était relativement élevé, 30,4 ans (\pm 4,7 ans), et la consanguinité a été retrouvée dans 16,7% des cas. Des malformations cardiaques et extracardiaques toutes digestives (intestinales et œsophagiennes), ont été retrouvées dans 15% et 6,7% des cas, respectivement. L'association du type de CAV avec la T21 a été significative : 94% des CAV étaient complets dans le groupe T21. Des anomalies cardiaques majeures associées aux CAV complets ont été plus fréquentes en l'absence de T21 (33,3% vs 7,7% ; $p = 0,01$). Les anomalies digestives étaient significativement plus fréquentes dans le groupe T21 (10% vs 2% ($p < 0,02$)).

CONCLUSION : La T21 est plus souvent retrouvée dans le CAV complet et isolé. La présence d'autres malformations cardiaques majeures complique la prise en charge de ces patients. L'étiologie de cette maladie probablement d'origine génétique, reste encore inconnue.

ABSTRACT • OBJECTIVES : Analyze the demographic and clinical characteristics of complete atrioventricular septal defect (AVSD), its association with Down's syndrome, with other cardiac and extra-cardiac anomalies, and finally the impact of consanguineous marriages on the incidence of AVSD.

PATIENTS & METHODS : The sample consisted of 2195 consecutive patients with congenital heart defect, entered in the National Register of Paediatric and Congenital Heart Disease, Lebanese Society of Cardiology, Beirut, between Jan 1999 and Dec 2007. 120 patients with AVSD were analyzed. The gathered data included age, sex, type of AVSD, mother's age, 1st and 2nd degree cousins, and other associated cardiac or extra-cardiac anomalies.

RESULTS : AVSD was diagnosed in 5.5% of all patients with congenital heart disease, with 81.7% (n = 98) being complete AVSD. Male sex was predominant (58%). More than half (57.5%) were also diagnosed with Down's syndrome. The mean maternal age was 30.4 years (\pm 4.7 years) and consanguinity found in 16.7% of the cases. Cardiac and extra-cardiac anomalies (all in the esophagus and intestine) were associated in 15% and 6.7% respectively. Complete AVSD was significantly associated with Down's syndrome : 94% of patients with Down's syndrome had a complete AVSD. Digestive anomalies were also significantly more frequent with Down's syndrome (10% versus 2%, $p = 0.02$). Other cardiac anomalies, however, were less frequent with Down's syndrome (33% versus 7.7%, $p = 0.02$).

CONCLUSION : Down's syndrome is more frequently associated with isolated and complete AVSD. Other anomalies may complicate the management of these patients. The cause of this probable genetic anomaly is still debated.

INTRODUCTION

Le canal atrioventriculaire (CAV) est une cardiopathie congénitale relativement fréquente, surtout chez les enfants porteurs d'une trisomie 21 (T21). Au Liban et dans les pays du Golfe, le CAV constitue 5% à 6% de l'ensemble des cardiopathies congénitales [1-2], chiffre relativement élevé en comparaison avec l'Europe et l'Amérique du Nord où il ne constitue que 1,5% à 4,5%

¹Rafic Hariri University Hospital, Département de Pédiatrie, ²CHU Hôtel-Dieu de France, Service de Pédiatrie et de Chirurgie cardio-vasculaire, ³Hôpital militaire, Beyrouth, Liban.

Correspondance : Docteur Ghassan Chéhab. Service de pédiatrie. CHU Hôtel-Dieu de France. B.P. 166830. Beyrouth. Liban. e-mail : ChehabGh@cyberia.net.lb

de ces malformations [3-7]. Sa prévalence en cas de trisomie 21 est beaucoup plus élevée, mais également variable, allant de 10% à 15% en Amérique latine et en Chine [8-9], et pouvant atteindre 50% dans d'autres pays et en Europe [10-13].

Le but de cette étude est d'étudier leurs caractéristiques démographiques et anatomiques, leur association à la T21 ou à d'autres malformations cardiaques et extracardiaques, et enfin le rôle éventuel de la consanguinité des parents dans la survenue de cette anomalie.

PATIENTS ET MÉTHODES

Sujets

Sur une période de 9 ans (1^{er} janvier 1999-31 décembre 2007), 2195 enfants consécutifs porteurs d'une cardiopathie congénitale, ont été inscrits au Registre national de cardiologie pédiatrique et congénitale (RNCPC), Société libanaise de cardiologie. Parmi eux, 120 patients sont porteurs d'un CAV. Les caractéristiques analysées ont été l'âge et le sexe, l'âge de la mère, la présence de consanguinité entre les parents biologiques, les antécédents éventuels de cardiopathie congénitale dans la famille, et enfin, la ou les malformations extracardiaques éventuellement associées. Le diagnostic de l'anomalie cardiaque a été obtenu dans tous les cas par échocardiographie. Le CAV a été considéré complet ou incomplet selon l'existence ou pas d'une communication interventriculaire au niveau du septum d'admission. Chez cinq patients, les informations recueillies lors de la réparation chirurgicale ont été utilisées pour pouvoir confirmer le type de CAV.

Les parents ont été considérés consanguins lorsqu'ils étaient cousins de premier et second degré. Le taux de consanguinité a été comparé à celui retrouvé dans une étude menée au Liban [14] sur 1979 enfants indemnes de toute malformation congénitale ou maladie héréditaire.

Analyses statistiques

Les résultats obtenus sont exprimés en moyenne \pm déviation standard. Les groupes ont été comparés par les tests de Fisher ou de χ^2 . Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée significative. Les calculs ont été réalisés par le logiciel SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

RÉSULTATS

Sur l'ensemble des cardiopathies congénitales recensées sur 9 ans, le CAV a constitué 5,5% des cas (n = 120). Plus de la moitié de ces patients (69 patients ; 57,5%) étaient porteurs de trisomie 21. Les caractéristiques démographiques et anatomiques sont détaillées dans le tableau I. Le CAV était complet dans 81,7% des cas (n = 98). Une nette prédominance masculine a été notée avec 58% de garçons. L'âge moyen lors du diagnostic était de 1,7 mois (\pm 0,32 mois) pour le CAV complet et de 6,9 ans (\pm 2,2 ans) pour le CAV partiel. L'âge maternel moyen était relativement élevé, de 30,4 ans (\pm 4,7 ans) et la consanguinité a été retrouvée dans 16,7% des cas. Des malformations cardiaques et extracardiaques, toutes digestives (intestinales et œsophagiennes), ont été retrouvées dans 15% et 6,7% des cas, respectivement.

Les résultats ont été analysés selon la présence ou l'absence de T21

L'association du type de CAV avec la T21 a été significative : 94% des CAV étaient complets dans le groupe T21, contre 65% uniquement dans le groupe eusomique. Le sexe masculin était prédominant dans les deux groupes, sans qu'il y ait de différence statistiquement significative.

L'âge maternel moyen était plus élevé dans le groupe T21 : 31,5 ans (\pm 4,1 ans) versus 28,8 ans (\pm 4 ans) ($p < 0,05$).

L'incidence de la consanguinité a été plus élevée en

TABLEAU I
CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS PORTEURS DE CANAL ATRIOVENTRICULAIRE

PATIENTS AVEC CAV	Total	Trisomie 21	Normal
Nombre (%) (RNCPC, 2195 patients)	120 (5,5%)	69 (57,5%)	51 (42,5%)
Type de CAV			
CAV complet	98 (81,7%)	65 (94,2%)	33 (64,7%)
CAV partiel	22 (18,3%)	4 (5,8%)	18 (35,3%)
Sexe			
Male	70 (58,3%)	42 (60,9%)	28 (54,9%)
Age maternel			
Moyenne (Extrêmes)	30,4 (19-47)	31,5 (21-47)	28,8 (19-43)
Malformation cardiaque majeure associée	18 (15%)	5 (7,2%)	13 (25,5%)
Malformation extracardiaque associée	8 (6,7%)	7 (10,1%)	1 (2%)
Consanguinité			
1 ^{er} et 2 nd degré	20 (16,7%)	10 (14,5%)	10 (19,6%)

RNCPC : Registre national de cardiologie pédiatrique et congénitale.

TABLEAU II
AUTRES ANOMALIES CARDIAQUES MAJEURES ASSOCIÉES AU CANAL ATRIOVENTRICULAIRE
(CAVC : canal atrioventriculaire complet, CAVP : canal atrioventriculaire partiel)*

	Trisomie 21		Normal	
	CAVC n: 65	CAVP n: 4	CAVC n: 33	CAVP n: 18
ANOMALIES MAJEURES				
Ventricule droit à double issue	0	0	3	0
Ventricule unique	0	0	3	0
Sténose aortique en tunnel	0	0	0	1
Transposition des gros vaisseaux	0	0	1	0
Communications inter ventriculaires multiples	1	0	1	0
Atrésie pulmonaire	1	0	2	0
Hypoplasie du ventricule gauche	1	0	1	0
Tétralogie de Fallot	1	0	0	0
Coarctation de l'aorte	1	0	0	1
Total anomalies majeures	5/65	0	11/33	2/18
Pourcentage	7,7%		33,3%	11,1%

* Dans les deux groupes de CAVP, avec et sans T21, l'anomalie de la valve auriculo-ventriculaire gauche est une fente mitrale.

l'absence de T21 : 19,6% des parents d'enfants non porteurs de T21 étaient consanguins, contre 14,5% seulement dans le groupe avec T21, différence statistiquement non significative.

Aucun antécédent de cardiopathie congénitale (CC) (0%) n'a été retrouvé dans le groupe avec trisomie 21.

Par contre, dans le groupe non T21, 3/51 (6%) en avaient : un cas d'hypoplasie du cœur gauche chez un frère, un cas de naissance anormale de l'artère coronaire gauche à partir de l'artère pulmonaire chez une sœur et enfin un cas de transposition des gros vaisseaux chez un cousin.

Les anomalies cardiaques ont été plus fréquemment associées aux CAV complets sans T21 (33,3% versus 7,7% ; $p = 0,01$) [Tableau II]. Les anomalies digestives par contre, étaient significativement plus fréquentes dans le groupe T21 (10% versus 2%), avec une valeur de $p = 0,02$.

Dans tous les cas de CAV partiel (avec et sans T21), l'anomalie de la valve auriculo-ventriculaire est une fente mitrale.

DISCUSSION

Le CAV est une malformation fréquente due à un défaut de fusion, chez l'embryon, des bourgeons endocardiques antérieurs et postérieurs du canal atrioventriculaire responsable d'une communication interauriculaire basse de type ostium primum. Dans la forme complète, elle se continue par une communication interventriculaire haute, avec anomalies majeures des deux valves auriculo-ventriculaires gauche et droite, réalisant un orifice commun avec une large valve commune auriculo-ventriculaire. Les formes partielles sont formées d'une communication interauriculaire de type ostium primum, mais les

deux valves auriculo-ventriculaires sont séparées avec présence d'une fente mitrale. Les formes partielles sont souvent bien tolérées durant les premiers mois de la vie contrairement aux formes complètes.

Quoique jugé moins fréquent que les autres CC telles que les communications interventriculaires et interauriculaires, le CAV est retrouvé en seconde position (16%) dans les autopsies sur des fœtus, après les communications interventriculaires [15]. Dans les pays occidentaux, l'incidence plus élevée des CAV peut être mise sur le compte des interruptions médicales de grossesse suite à la découverte précoce de l'anomalie cardiaque en anténatal par ultrasonographie.

Dans la majorité des études, une légère prédominance masculine est notée [4, 16], alors que cette prédominance a été nettement plus marquée, de manière inexplicée, dans notre série.

Le taux de consanguinité de premier et second degré est proche du groupe témoin. Chez les enfants non syndromiques, ces taux sont proches de la population générale. Mais le nombre relativement restreint d'enfants dans ce groupe ne permet pas de conclure.

Les malformations extracardiaques les plus fréquemment associées au CAV sont gastro-intestinales, fait déjà noté par plusieurs auteurs [17-20]. Cette association tient à l'origine commune du tube digestif et du bulbe cardiaque.

Le syndrome de Down est retrouvé chez 95% des nouveau-nés vivants ayant une cardiopathie congénitale associée à un syndrome dysmorphique [18]. La forme complète du CAV est la plus fréquente chez les enfants porteurs de T21, avec une fréquence nettement supérieure à celle des enfants non trisomiques. Sur le plan génétique, dans le syndrome de Down, une région du chro-

mosome 21q22 a été incriminée dans l'apparition de la cardiopathie, alors qu'il existe une hétérogénéité des facteurs génétiques avec pénétrance et expression variables chez les enfants non syndromiques [21-22]. En fait, l'étiologie du CAV complet ou partiel, n'est pas connue. L'analyse des sous-types de CAV au sein de plusieurs syndromes génétiques a montré que cette anomalie est commune à plusieurs entités monogéniques [23] ; la proportion élevée de la trisomie 21 dans les sous-types de CAV montre qu'au moins certains cas de CAV partiels sont des formes frustes du CAV complet. Il est nécessaire d'identifier des gènes supplémentaires impliqués dans la septation et la formation des valves auriculo-ventriculaires pour expliquer entièrement le mécanisme génétique responsable du CAV. Comme la plupart des cas non syndromiques sont sporadiques, les possibilités d'analyses génétiques chez l'homme sont très limitées. Un grand nombre de gènes suspects ont été identifiés sur des modèles animaux et dans des études biochimiques, mais la détermination du gène coupable sera probablement très délicate et difficile [23].

L'association du CAV avec d'autres anomalies cardiaques majeures est connue dans la littérature ; comme dans cette série, l'association du CAV à d'autres anomalies cardiaques majeures a été rapportée dans 15% des cas [24-25] et revêt une importance capitale puisqu'elle conditionne la conduite thérapeutique à tenir, ainsi que le choix d'une stratégie palliative ou curative. En effet, l'attitude actuelle est en faveur d'une cure totale chirurgicale précoce en cas de CAV complet isolé [25]. En présence de malformations compliquant le CAV, l'attitude est moins bien définie et la mortalité de la chirurgie curative est plus élevée [25-27]. Ce qui retient l'attention, c'est la fréquence plus importante d'anomalies cardiaques majeures retrouvée chez les patients qui ne présentaient pas de T21 : 34% chez Digilio et al. [21], en particulier les anomalies conotruncales (ventricule droit à double issue, atrésie pulmonaire, transposition des gros vaisseaux, anomalies de situs, hypoplasie du ventricule gauche), 31% versus 10% dans la série de Redmond et al. [25] et 33% versus 8% dans notre série. Par ailleurs, il semble que la trisomie 21 protège contre d'autres malformations sévères, le situs ambiguus et la transposition des gros vaisseaux [24].

CONCLUSION

Le CAV est une malformation cardiaque congénitale fréquente en cas de trisomie 21, surtout dans sa forme complète et isolée. La présence d'autres anomalies cardiaques majeures complique la prise en charge de ces patients et rend la cure totale peu recommandée. L'échocardiographie anténatale doit différencier entre les formes complètes et partielles des CAV et rechercher les autres anomalies associées. La collaboration étroite entre médecins cardio-pédiatres et généticiens est indispensable pour pouvoir élucider et orienter les études génétiques.

RÉFÉRENCES

1. Becker S, Al-Halees Z, Molina C, Paterson RM. Consanguinity and congenital heart disease in Saudi Arabia. *Am J Genet* 2001 ; 99 : 8-13.
2. Subramanyan R, Joy J, Venugopalan P, Al Khusaiby S. Incidence and spectrum of congenital heart disease in Oman. *Ann Trop Paediatr* 2000 ; 20 : 337-41.
3. Bower C, Ramsay JM. Congenital heart disease : a ten-year cohort. *J Paediatr Child Health* 1994 ; 30 : 414-18.
4. Samanak M. Boy:girl ratio in children born with different forms of cardiac malformations : a population based-study. *Pediatr Cardiol* 1994 ; 15 : 53-7.
5. Stoll C, Alembik Y, Roth MP et al. Risk factors in congenital heart disease. *Eur J Epidemiol* 1989 ; 5 : 382-91.
6. Grabitz RG, Foffres MR, Collins-Nakai RL. Congenital heart disease : incidence in the first year of life. The Alberta heritage pediatric cardiology program. *Am J Epidemiol* 1988 ; 128 (2) : 381-8.
7. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiology* 2002 ; 39 (12) : 1890-900.
8. Lo NS, Leung PM, Lau KC, Yeung CY. Congenital cardiovascular malformation in Chinese children with Down's syndrome. *Chin Med J (Engl)* 1989 ; 102 (5) : 382-6.
9. Vida VL, Barnoya J, Larrazabal LA, Gaitan G, De Maria Garcia F, Costaneda AR. Congenital heart disease in children with Down's syndrome in Guatemala. *Cardiol Young* 2005 ; 15 (3) : 286-90.
10. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ et al. Population-based study of congenital heart defects in Down's syndrome. *Am J Med Genet* 1998 ; 80 : 213-17.
11. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Study of Down's syndrome in 238,942 consecutive births. *Ann Genet* 1998 ; 41 : 44-51.
12. Venugopalan P, Agarwal AK. Spectrum of congenital heart defects associated with Down's syndrome in high consanguineous Omani population. *Indian Pediatr* 2003 ; 40 : 398-403.
13. Wells GL, Barker SE, Finley SC, Colvin EV, Finley WH. Congenital heart disease in infants with Down's syndrome. *South Med J* 1994 ; 87 : 724-7.
14. Chehab G, Chedid P, Saliba Z, Bouvagnet P. Congenital cardiac disease and inbreeding : specific defects escape higher risk due to parental consanguinity. *Cardiol Young* 2007 ; 17 : 414-22.
15. Tennstedt C, Chaoui R, Komer H, Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities : results of a seven-year necropsy study. *Heart* 1999 ; 82 : 34-9.
16. Freeman SB, Bean LH, Allen EG et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects : a report from the National Down's Syndrome Project. *Genet Med* 2008 ; 10 (3) : 173-80.
17. Abbag FI. Congenital heart disease and other major anomalies in patients with Down's syndrome. *Saudi Md J* 2006 ; 27 (2) : 219-22.
18. Grech V, Gatt M. Syndromes and malformations associated with congenital heart disease in a population-based study. *Int J Cardiol* 1999 ; 68 (2) : 151-6.
19. Kallen K, Mastroiacovo P, Castilla EE, Robert E, Kallen B. VATER non-random association of congenital malformations : study based from four malformations registers. *Am*

- J Med Genet 2001 ; 101 : 26-32.
20. Tulloh RM, Tansey SP, Parashar K, De Giovanni JV, Wright JG, Silove ED. Echocardiographic screening in neonates undergoing surgery for selected gastro-intestinal malformations. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1994 ; 70 : F206-F208.
 21. Digilio MC, Marino B, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Atrioventricular canal defect without Down's syndrome : a heterogeneous malformation. Am J Med Genet 1999 ; 85 (2) : 140-6.
 22. Robinson SW, Morris CD, Goldmuntz E et al. Missense mutations in CRELD1 are associated with atrioventricular septal defects. Am J Hum Genet 2003 ; 72 : 1047-52.
 23. Maslen CL. Molecular genetics of atrioventricular septal defects. Curr Opin Cardiol 2004 ; 19 (3) : 205-10.
 24. Marino B, Vairo U, Corno A et al. Atrioventricular canal in Down's syndrome. Prevalence of associated cardiac malformations compared with patients without Down's syndrome. Am J Dis Child 1990 ; 144 (10) : 1120-2.
 25. Redmond JM, Silove ED, De Giovanni JV et al. Complete atrioventricular septal defects : the influence of associated cardiac anomalies on surgical management and outcome. Eur J Cardiothorac Surg 1996 ; 10 (11) : 991-5.
 26. Pacifico AD, Kirklin JW, Barger LM. Repair of complete atrioventricular canal associated with tetralogy of Fallot or double-outlet right ventricle : report of 10 cases. Ann Thorac Surg 1980 ; 29 : 351-6.
 27. Pacifico AD, Ricchi A, Barger LM Jr, Colvin EC, Kirklin JW, Kirklin JK. Corrective repair of complete atrioventricular canal defects and major associated cardiac anomalies. Ann Thorac Surg 1988 ; 46 : 645-51.