

Embryologie du cœur normal et des cardiopathies congénitales

Lucile HOUYEL

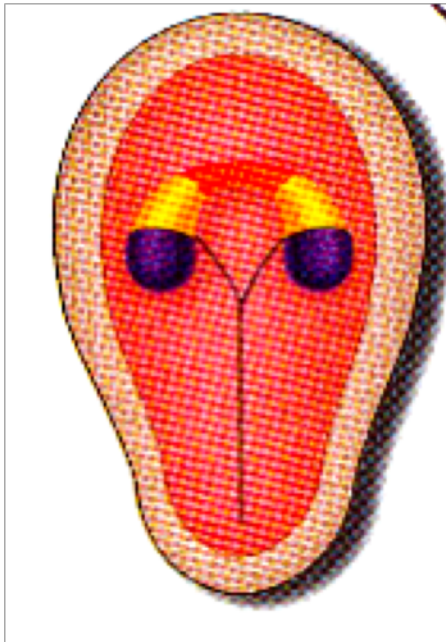
Necker-Enfants Malades – M3C

DU Cardiologie Pédiatrique
11 décembre 2018, Paris

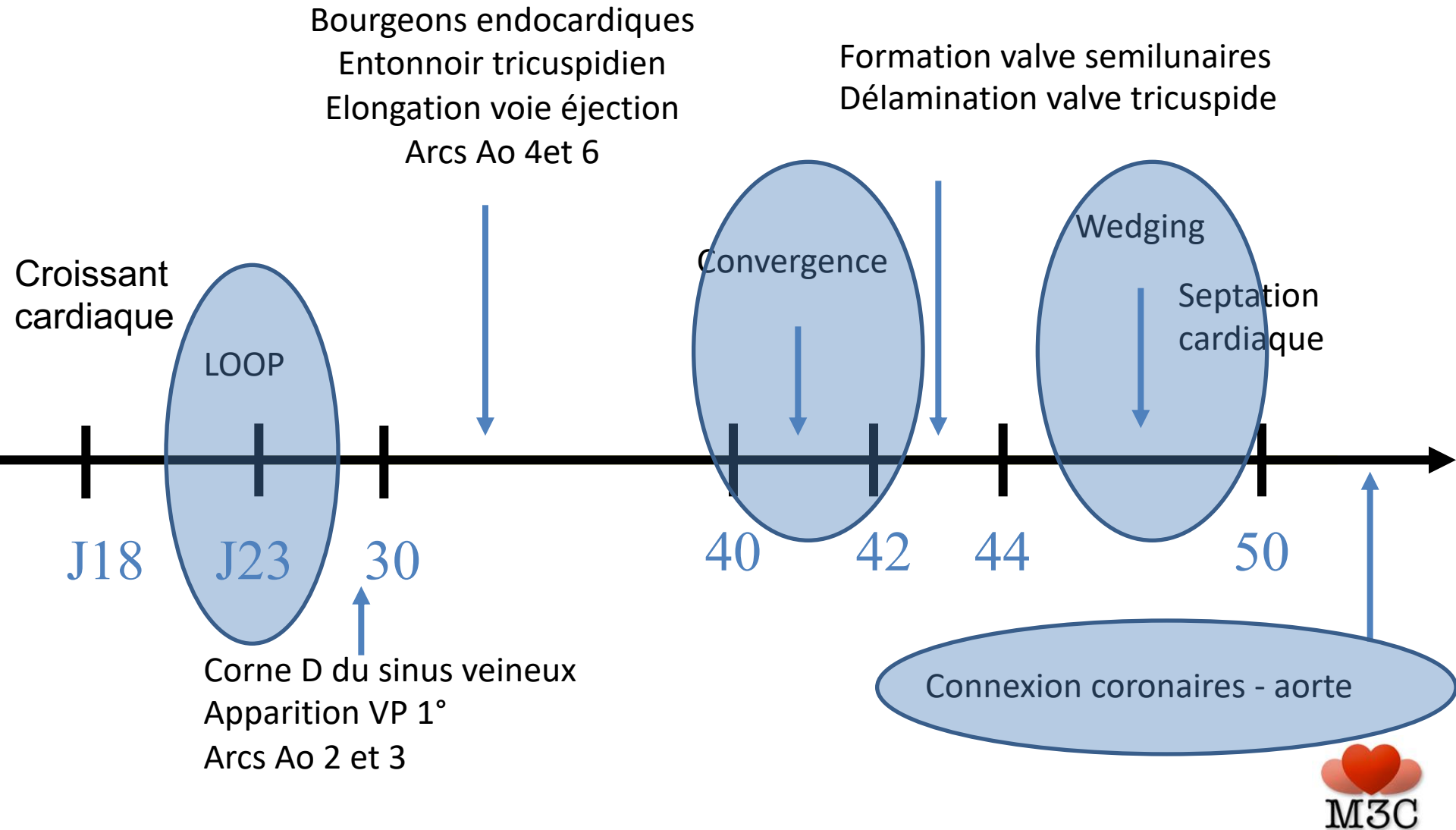


Embryologie cardiaque

- ❑ De 2 à 8 semaines de vie intra-utérine = 4 à 10 SA
- ❑ plaque cardiogénique → coronaires



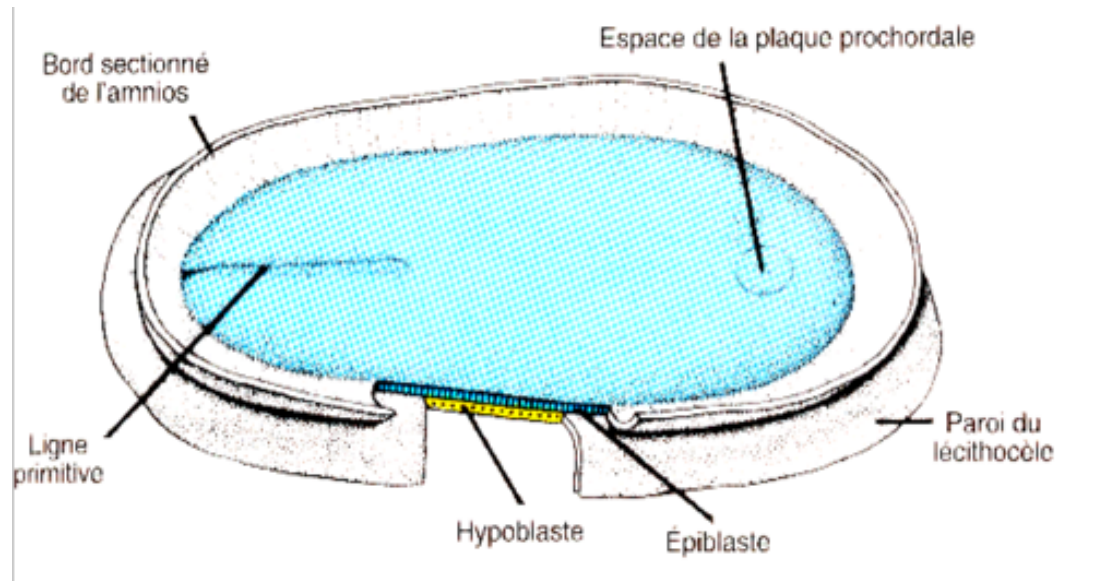
Repères chronologiques



Les prémices :
Formation du tube cardiaque
primitif

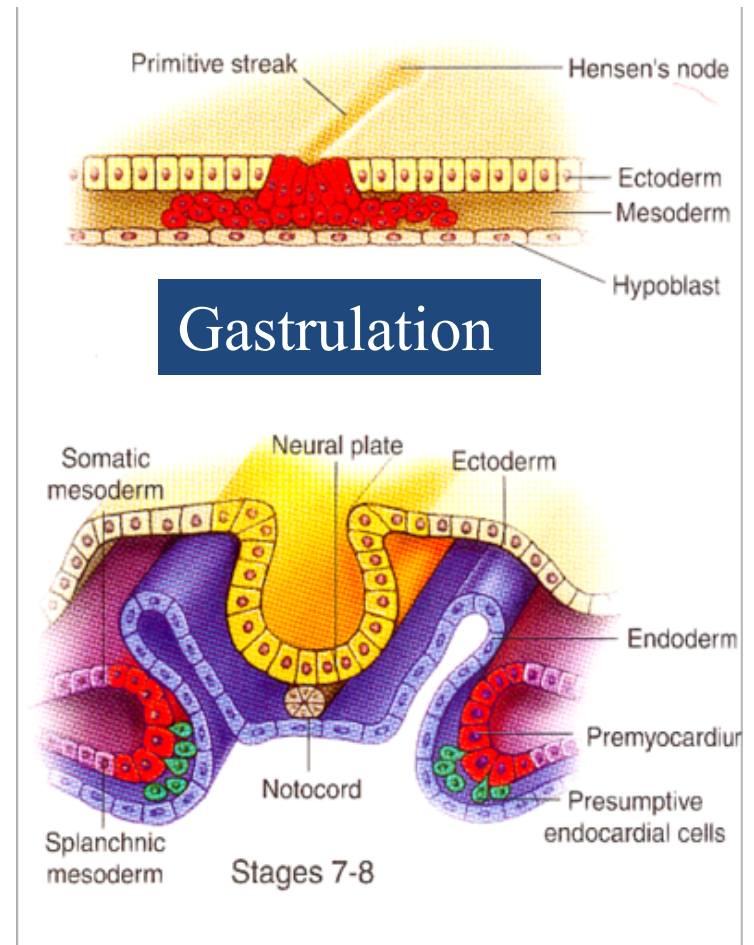
Embryologie cardiaque

- A la fin de la 2ème semaine de vie intra-utérine, l'embryon est constitué de deux populations cellulaires, de chaque côté de la ligne primitive : épiblaste et hypoblaste

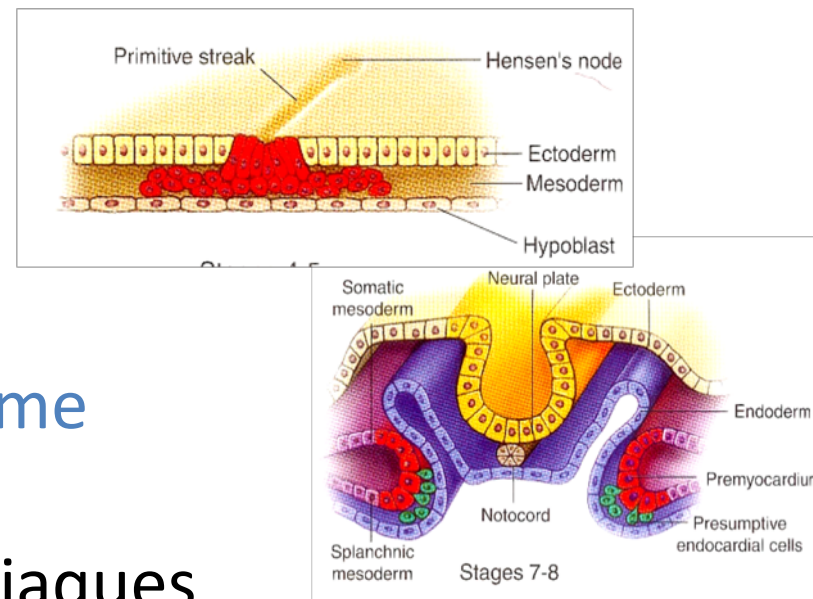


La gastrulation

- **Gastrulation** : les cellules de l'épiblaste se dirigent vers la ligne primitive et par invagination se différencient en
 - ectoderme
 - mésoderme
 - endoderme



EMBRYOLOGIE CARDIAQUE



- ☐ Le cœur dérive du **mésoderme splanchnique antérieur**
- ☐ A ce stade : cellules précardiaques
- ☐ Les axes embryonnaires sont déjà pré-établis en particulier l'axe droit-gauche (latéralisation)
- ☐ Les cellules du mésoderme vont se différencier en cellules cardiaques en réponse à des **signaux d'induction** venant de l'endoderme (BMP)
- ☐ Aire cardiaque (*cardiac field*) : seule une partie deviendra le cœur (rôle inhibiteur de la notochorde)

Les principaux gènes du développement cardiaque

Endoderme dorsal

dpp, wg

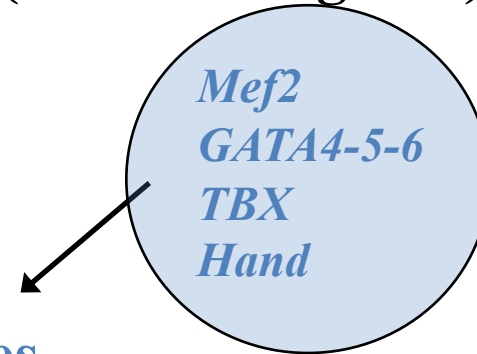
(famille TGF- β , ss-groupe BMP)



Mésoderme

tinman, Nkx-2.5

(homeobox gènes)



Mef2

GATA4-5-6

TBX

Hand

Spécification des cellules cardiaques

95% = myocytes → 3 lignées

5% = cellules endocardiques

oreillettes

ventricules

tissu conduction

Nkx 2.5 = Tinman

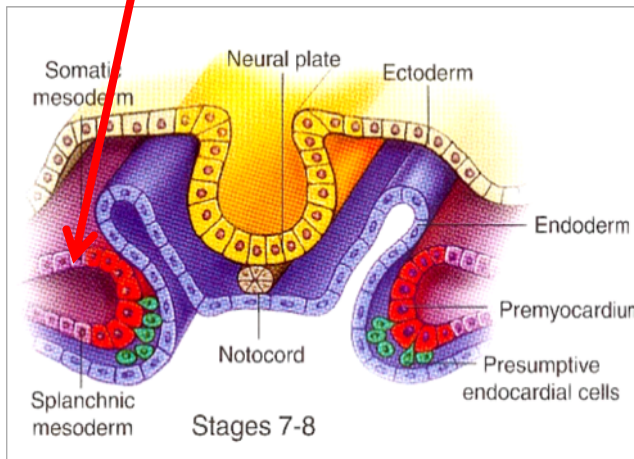
- ❑ Nkx-2.5 : le seul gène exprimé dans les cellules précardiaques de tous les vertébrés
- ❑ Souris Nkx-2.5 mutantes :
 - ❑ le tube cardiaque se forme et commence à battre
 - ❑ mais pas de looping, cavités cardiaques indifférenciées, pas de trabéculations V, pas de bourgeons endocardiques



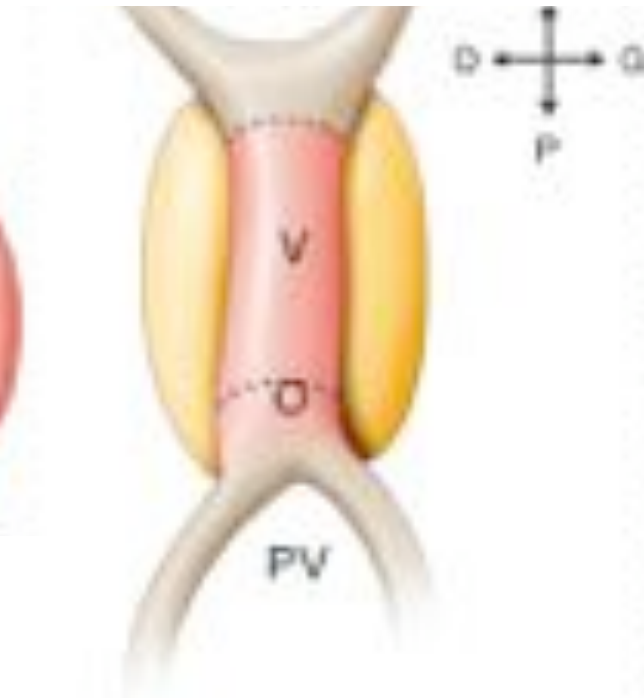
The **Tin Man** from The Wizard of Oz was (literally) heartless.

Formation du tube cardiaque primitif

Mésoderme
splanchnique
antérieur



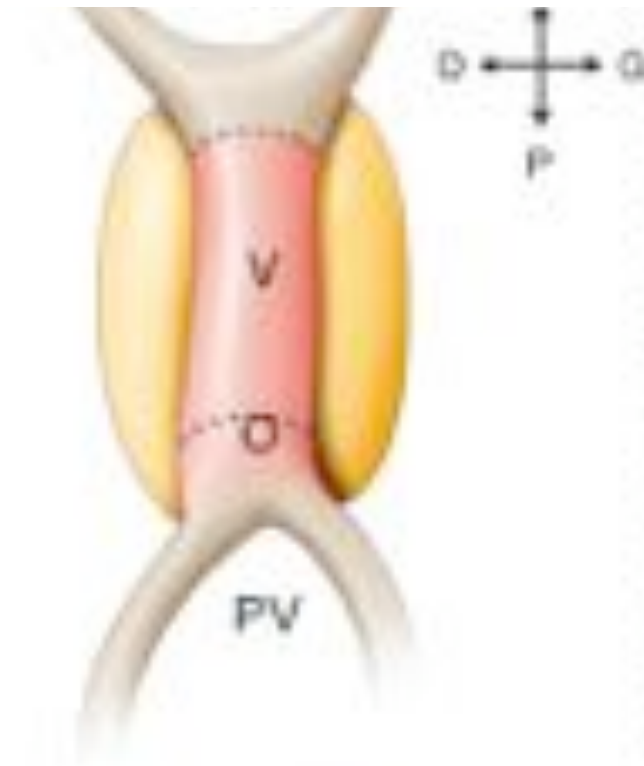
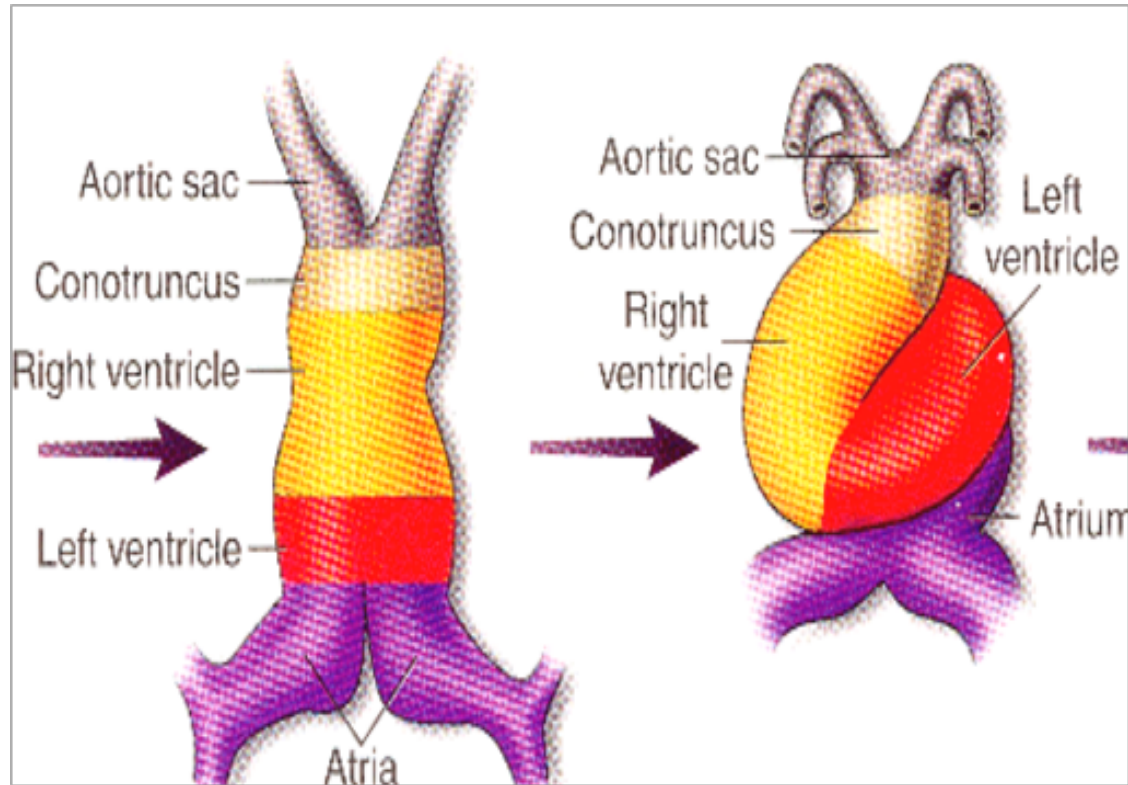
Croissant cardiaque
Plaque cardiogénique



Tube cardiaque primitif

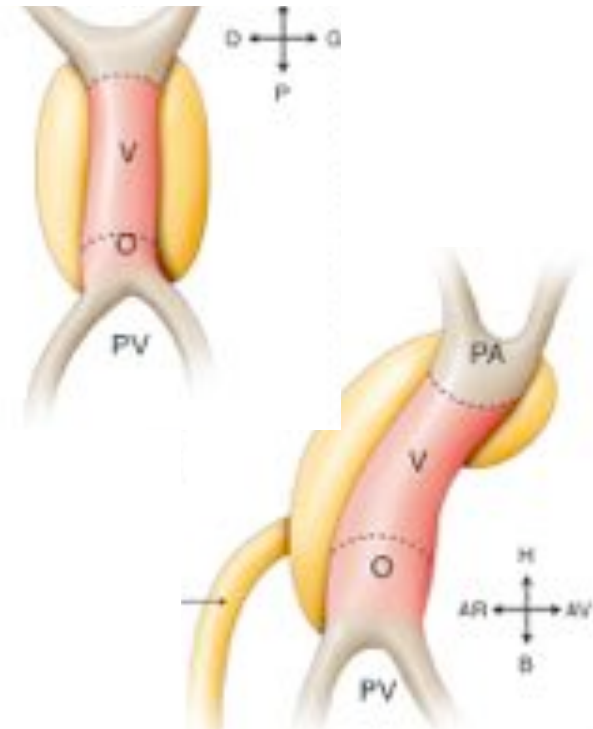
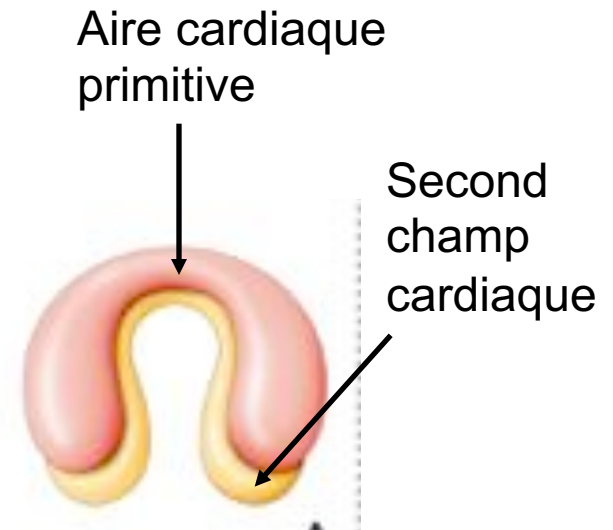
Les fondamentaux :
Les champs cardiaques

Le cœur : *les* champs cardiaques



Second champ cardiaque

- Dès le stade de la plaque cardiogénique (croissant cardiaque)
- Formation du TCP : migration vers la ligne médiane, partie dorsale du tube cardiaque primitif
- Loop : migration aux 2 extrémités du tube cardiaque primitif
- L'aire cardiaque 1° servira de *charpente* pour la formation des cavités cardiaques à partir du second champ cardiaque



Le cœur : *les* champs cardiaques

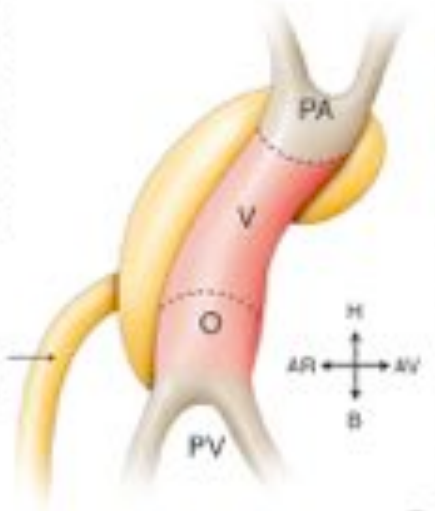
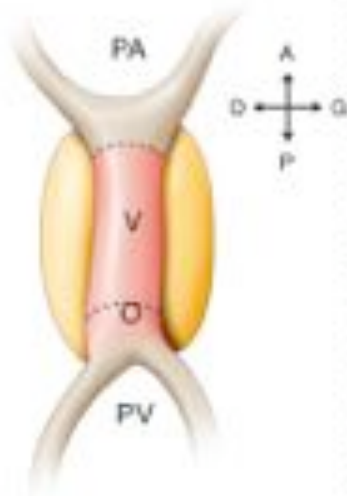
- ❑ Premier champ cardiaque = tube cardiaque primitif : ventricule gauche
- ❑ Second champ cardiaque (2001)
 - ❑ Postérieur = mésocarde dorsal : Pôle veineux : oreillettes, septation atrioventriculaire, veines pulmonaires, veines cardinales
 - ❑ Antérieur = aire cardiaque antérieure : Pôle artériel : ventricule droit, voie d'éjection
- ❑ Cellules de la crête neurale
 - ❑ Voie d'éjection, cellules musculaires lisses des gros vaisseaux (arcs aortiques), valves artérielles
- ❑ Cellules de l'épicarde
 - Coronaires, valves AV, voies de conduction



A

Plaque
cardiogénique

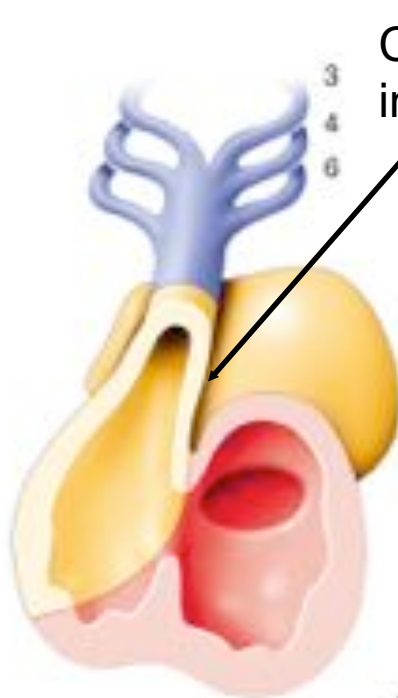
Mésocarde
dorsal



B

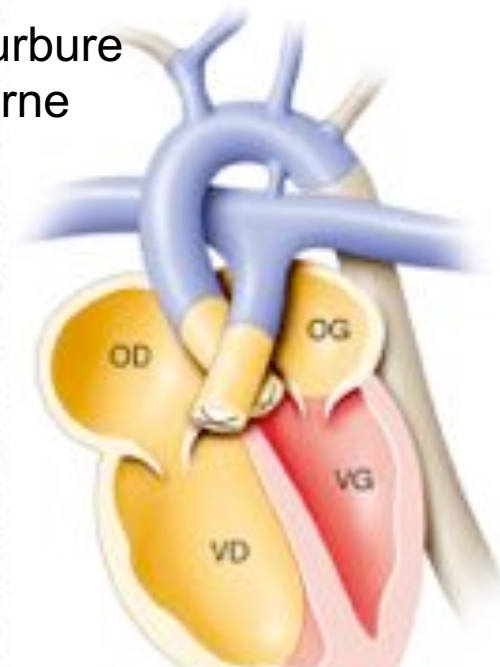
Tube cardiaque primitif

Early looping
J23



Courbure
interne

C



D

Cœur définitif

- Premier champ cardiaque ou
Aire cardiaque primitive
- Second champ cardiaque
- Crête neurale

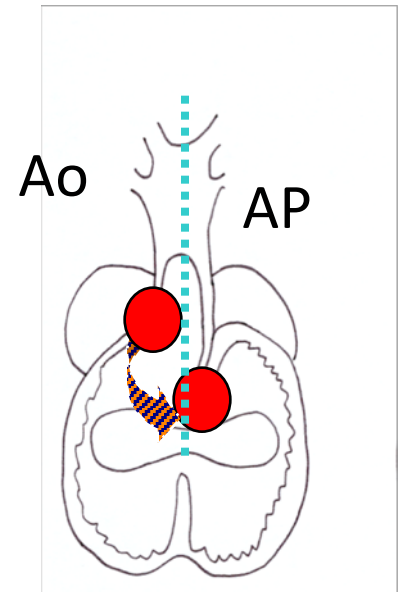
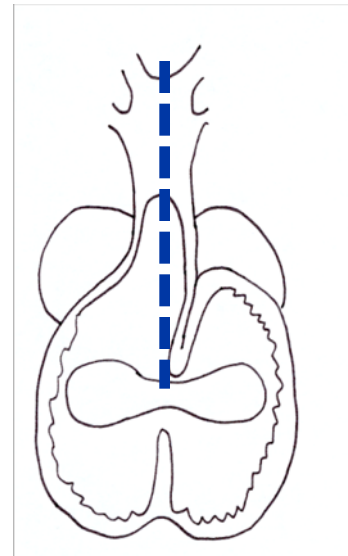
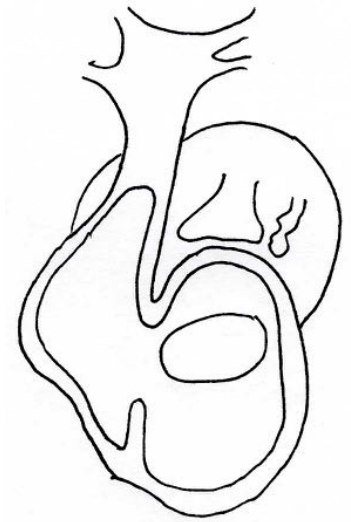
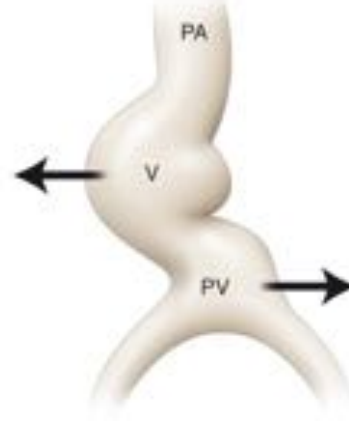
Formation du cœur normal

Les 3 grandes étapes

Formation du cœur normal : 3 étapes fondamentales



- La loop
- La convergence
- Le wedging



Formation du cœur normal

Les 3 grandes étapes

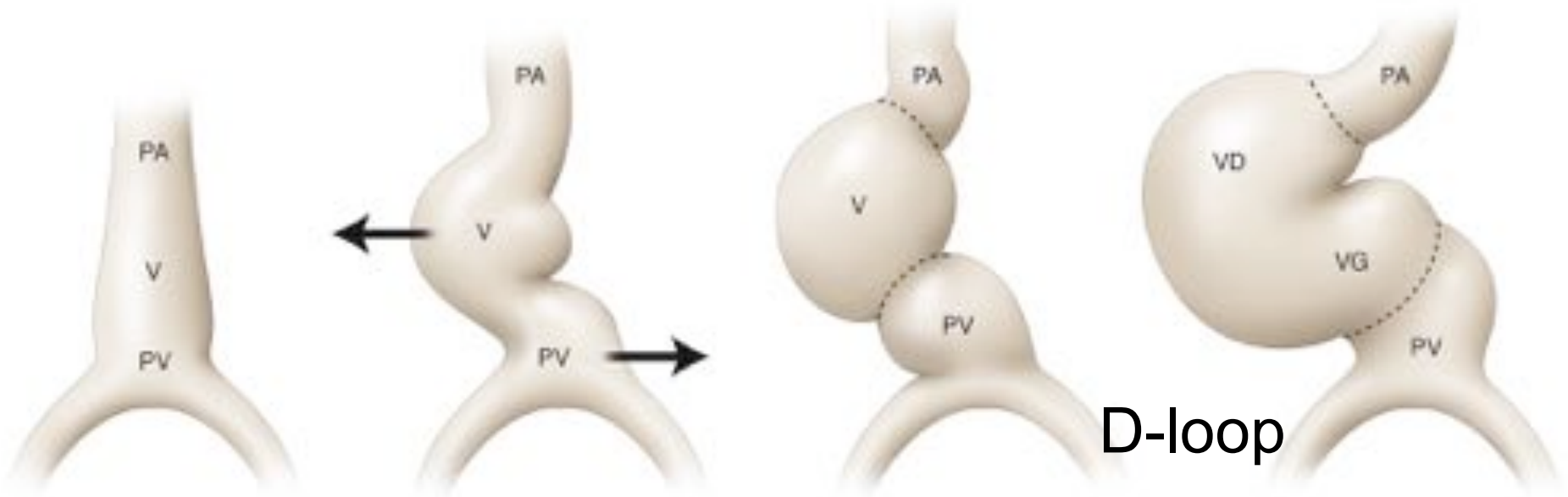
Loop, Convergence, Wedging

La loop :

Latéralisation gauche-droite

J 23 : boucle cardiaque (loop)

- *Looping* = première manifestation de l'asymétrie gauche-droite ou latéralisation chez l'embryon
- Juste avant : déplacement vers la G de l'extrémité caudale de l'embryon (*jogging*)
- boucle à convexité D : **D-loop**



EMBRYOLOGIE CARDIAQUE

Gènes de la latéralisation droite-gauche

	LEFT		RIGHT
		LRD, DNAH5	
Nœud de Hensen (ligne primitive)	Shh		Activin
Plaque cardiogénique	Nodal Lefty Pitx2 (c)	Gènes de la ligne médiane	SnR1
Tube cardiaque 1°	BMP-4 Flectin hLAMP 1		JB3

J23 : La loop



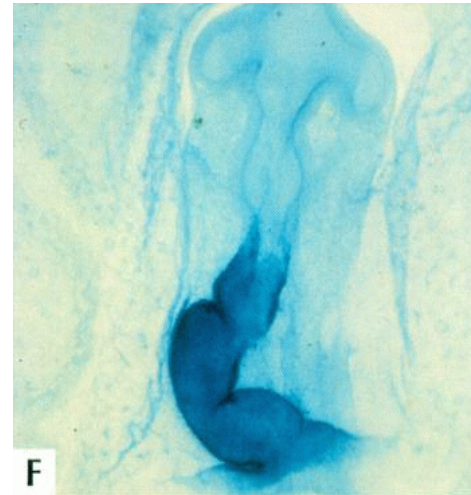
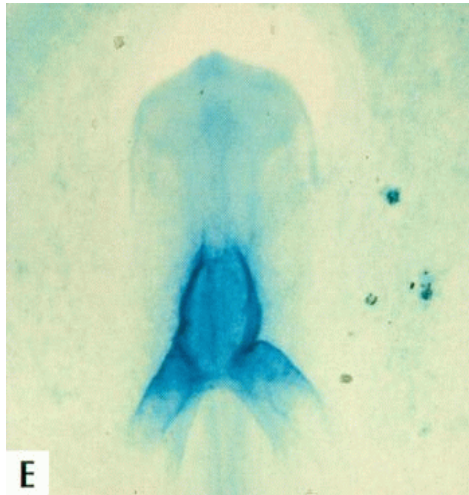
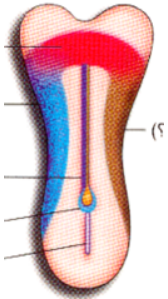
Courtesy JM Schleich

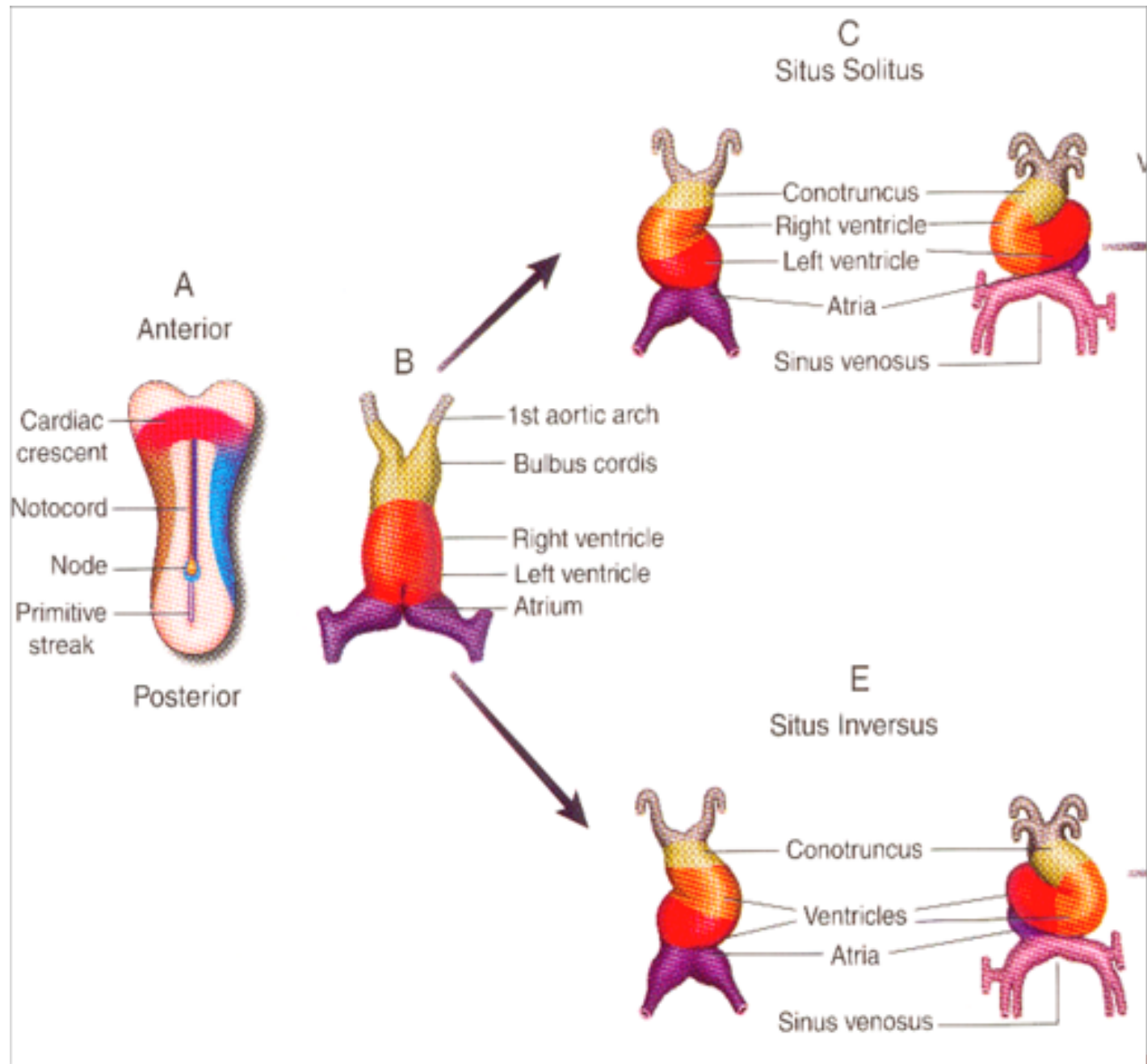
EMBRYOLOGIE CARDIAQUE

La boucle cardiaque : mécanisme

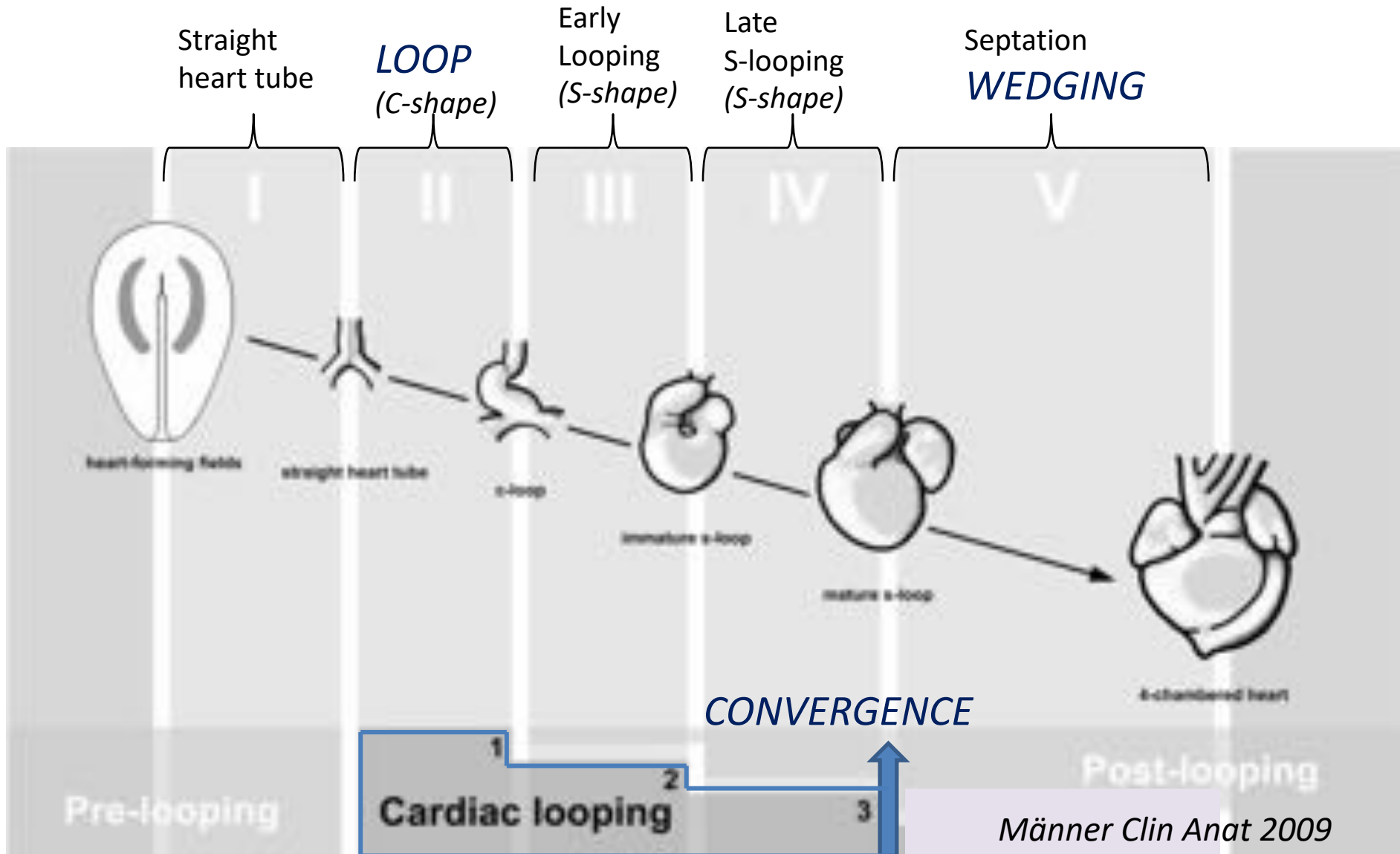
- Cils vibratiles

- nœud primitif
- rotation : gènes LRD (left-right dynein : souris), DNAH5 (humain)
- courant de flux extra-Ç asymétrique (*nodal flow*)





Boucle cardiaque : 3 étapes



Anomalies du situs et de la loop

❑ Inversion : Situs inversus totalis

- isolé
- souris iv/iv : cils immobiles (syndrome de Kartagener)

❑ Randomisation globale : Hétérotaxies (isomérismes)

❑ Randomisation partielle :

- TGV {S,L,L} (double discordance)
- Discordances intersegmentaires
- TGV {S,D,D}

= Anomalies de la latéralité



Formation du cœur normal

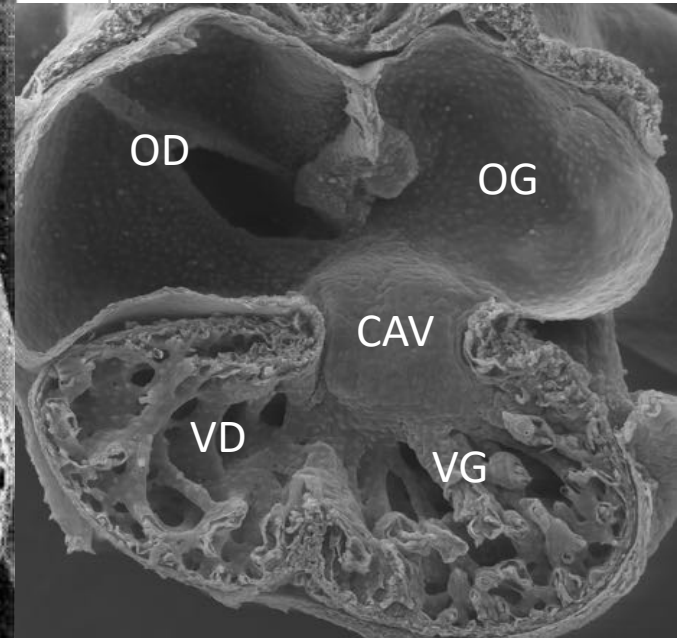
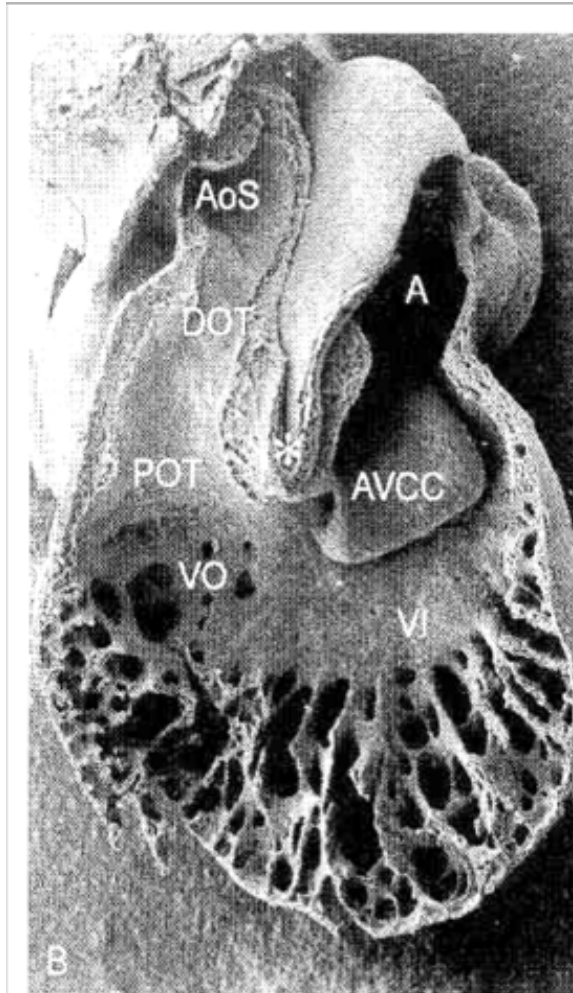
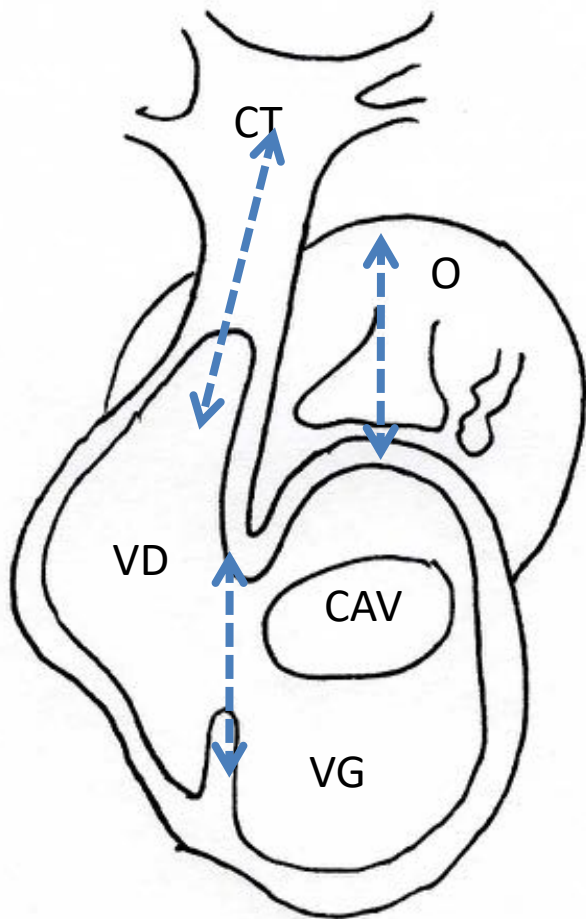
Les 3 grandes étapes

Loop, Convergence, Wedging

La convergence :

Alignement des cavités cardiaques

Le cœur à J23

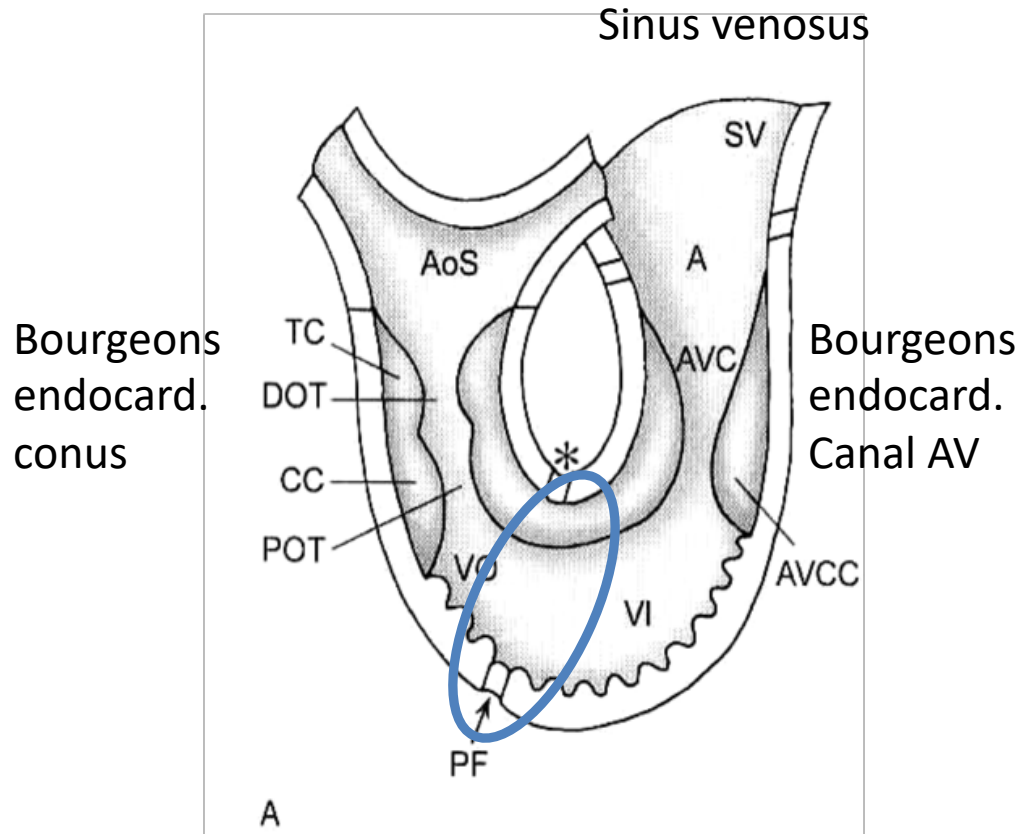


Différenciation des segments et zones de transition

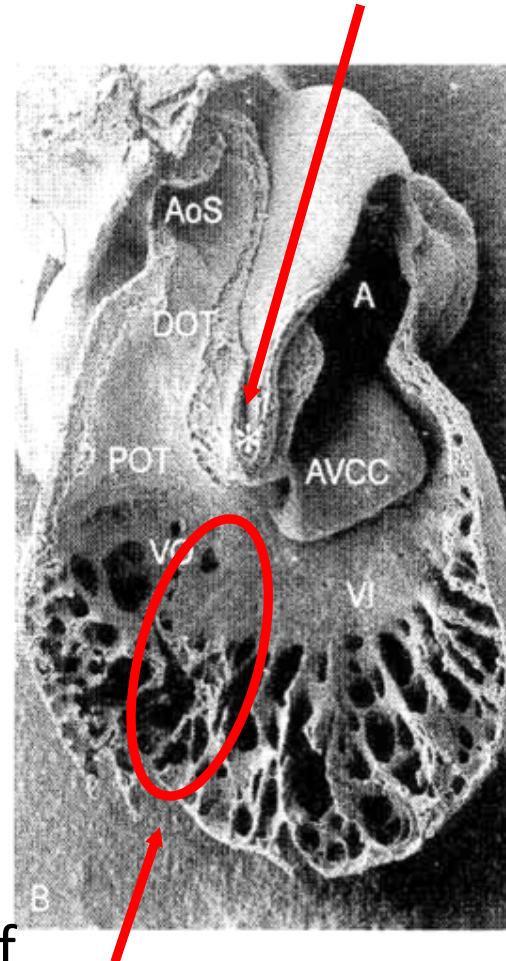
- ❑ Le cœur continue de croître à ses deux extrémités veineuse et artérielle par addition de myocarde provenant du second champ cardiaque (pôle artériel : aire cardiaque antérieure, pôle veineux : mésocarde dorsal)
- ❑ Spécification des segments : oreillettes et ventricules
 - axe antéropostérieur
 - droite-gauche
- ❑ Zones de transition : 4
 - bourgeons endocardiques : canal AV et conotruncus
 - septation et formation des valves
 - sinus venosus et primary fold
 - septation et développement des tissus de conduction

Zones de transition

Courbure interne
Inner curvature



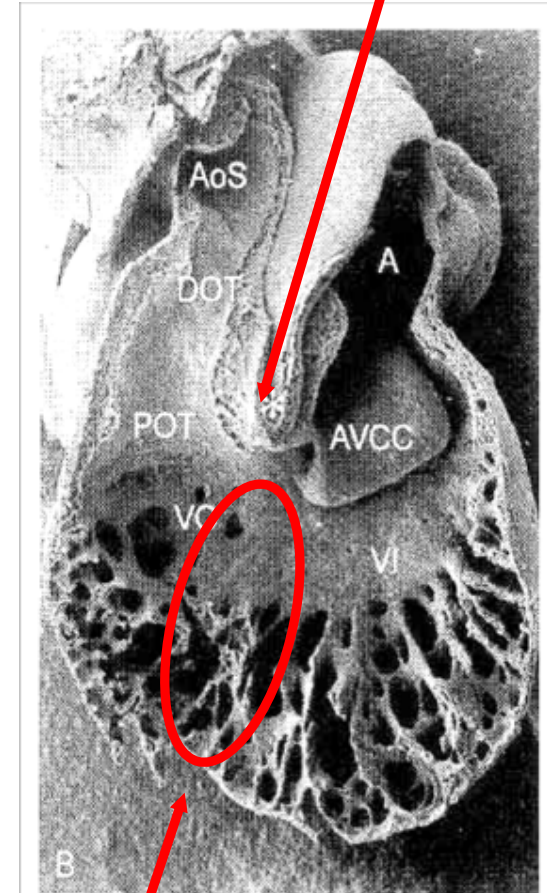
Primary fold = anneau primitif



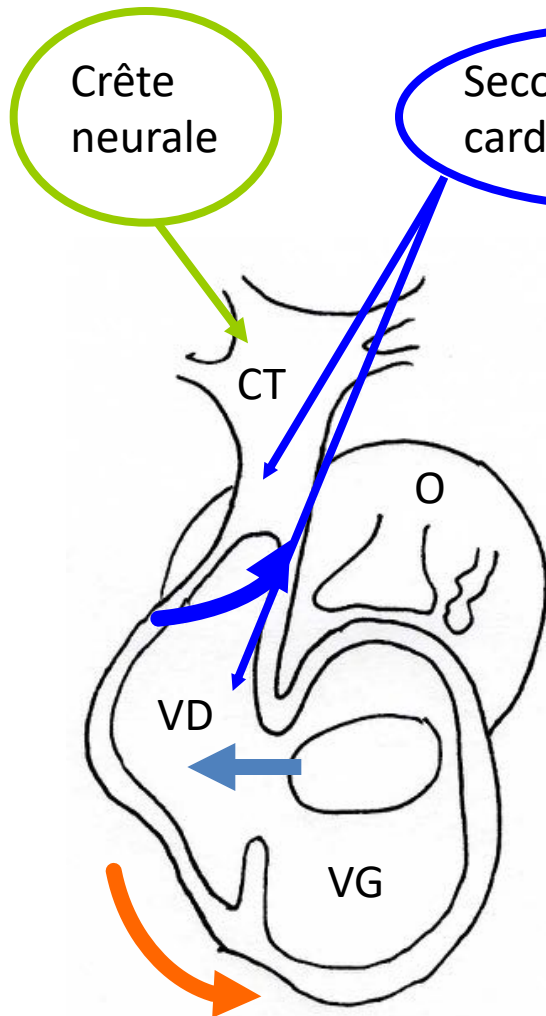
Courbure externe
Outer curvature

Zones de transition

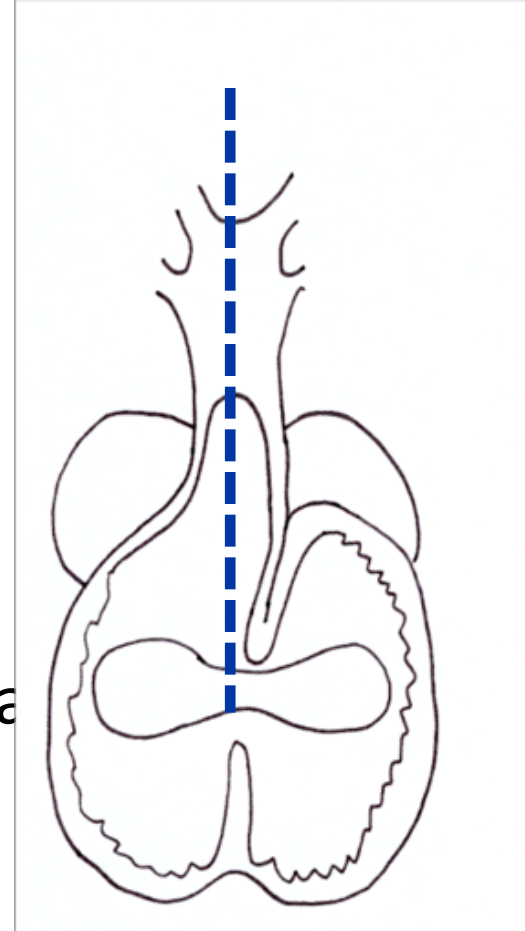
- ❑ Anneau primitif
 - Septum interventriculaire
 - Tissus de conduction
 - Connexion OD-VD
- ❑ Courbure interne
 - Pivot autour duquel s'organise le remodelage des jonctions AV et VA (convergence, wedging)
- ❑ Courbure externe
 - Croissance des ventricules



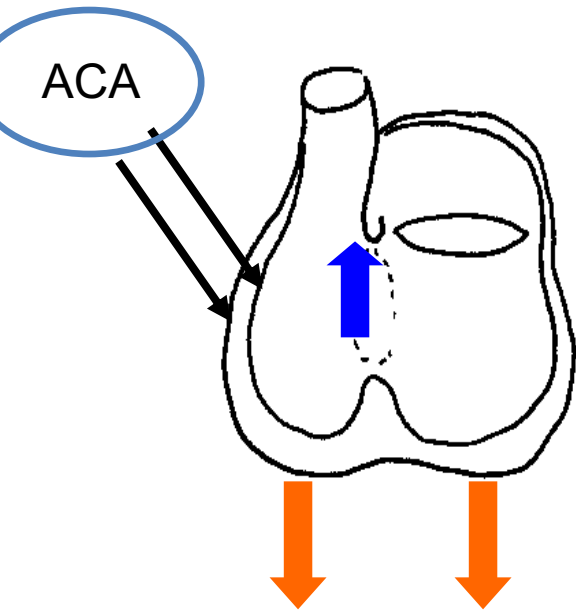
La convergence : série de déplacements morphogénétiques



- ❑ Croissance des ventricules ($D > G$)
- ❑ Etablissement de la jonction AV droite
- ❑ Croissance du ventricule droit et de la voie d'éjection



Croissance des ventricules



- ❑ Croissance très rapide du myocarde ventriculaire et des trabéculations (ACA)
- ❑ Contribue à la convergence
- ❑ Développement du septum interventriculaire à la fois par croissance vers le haut et par développement des cavités ventriculaires vers le bas (courbure externe) = *ballooning*

Croissance et spécification des ventricules

☐ Spécification :

- ☐ gène MLC-2V : spécifique aux ventricules

- ☐ Hand2 (d-HAND), Mef2c : VD, Hand1 (Nkx2.5) = VG

☐ Croissance :

- ☐ gène MLC-2A initialement A et V, sa restriction au segment auriculaire marque la croissance V (expansion, apparition des trabéculations)

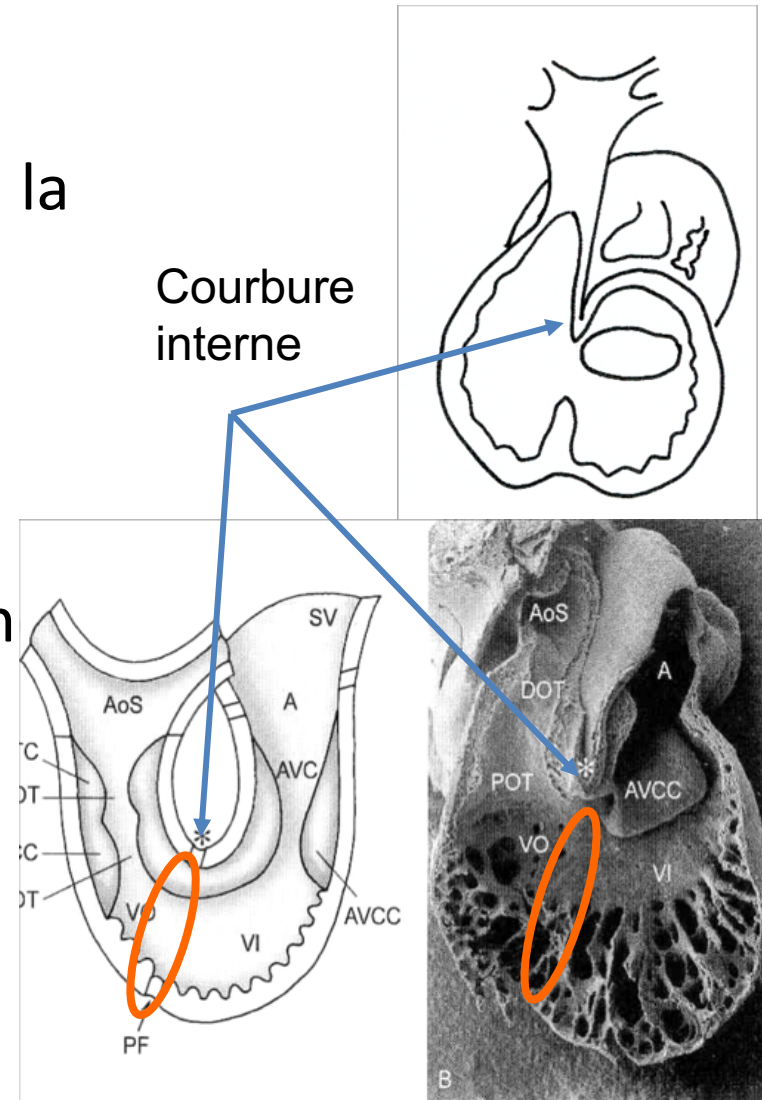
- ☐ rétinoïdes (+/- épicarde) : croissance de la zone compacte et du septum IV (CIV musculaires ?) 10-12 semaines

- ☐ interface entre les 2 origines des myocytes V (tube cardiaque 1° = VG et aire cardiaque antérieure = VD)

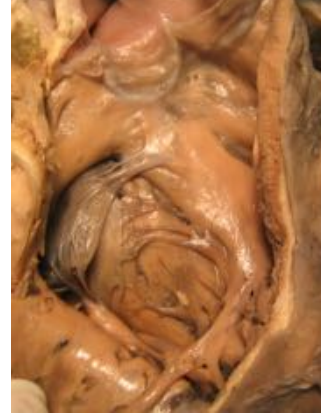
Septation ventriculaire

Développement de la jonction AV droite

- ❑ Early looping : pas de connexion entre VD et OD, VD petit réduit à la zone trabéculée
- ❑ développement de l'inlet du VD par expansion de la primary fold (anneau primitif) à la partie postérieure de la courbure interne
- ❑ puis formation de la tricuspide nécessaire à la septation ventriculaire



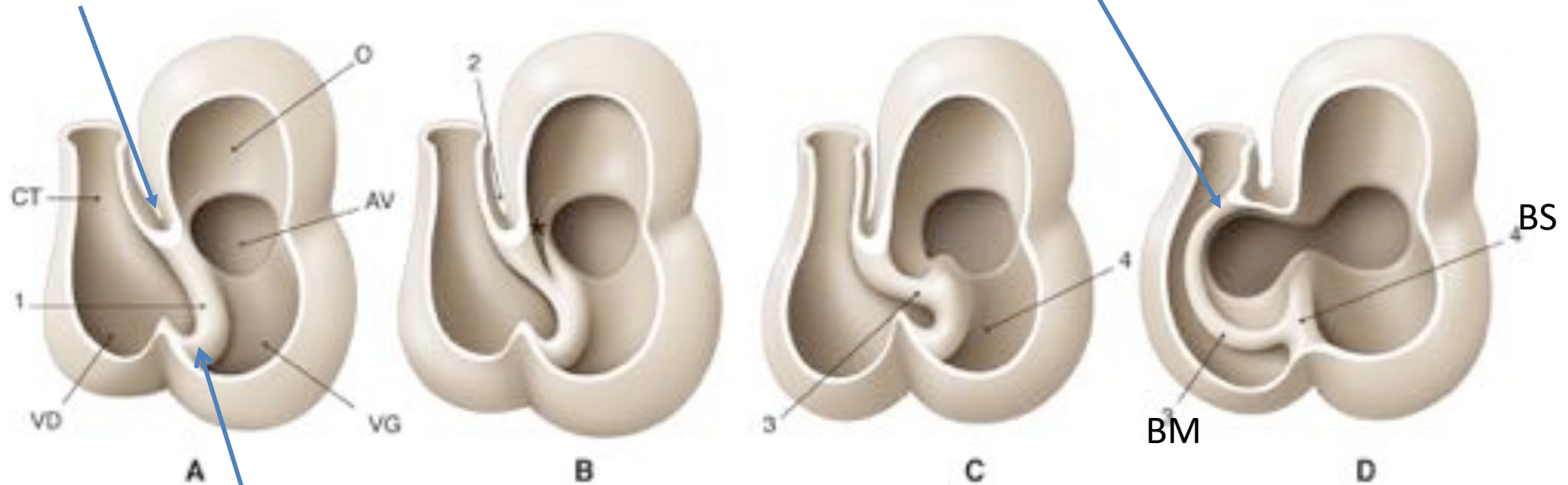
Développement de la jonction AV droite



Courbure interne



Bande pariétale (ventriculo-infundibular fold)



Primary fold
(anneau primitif)

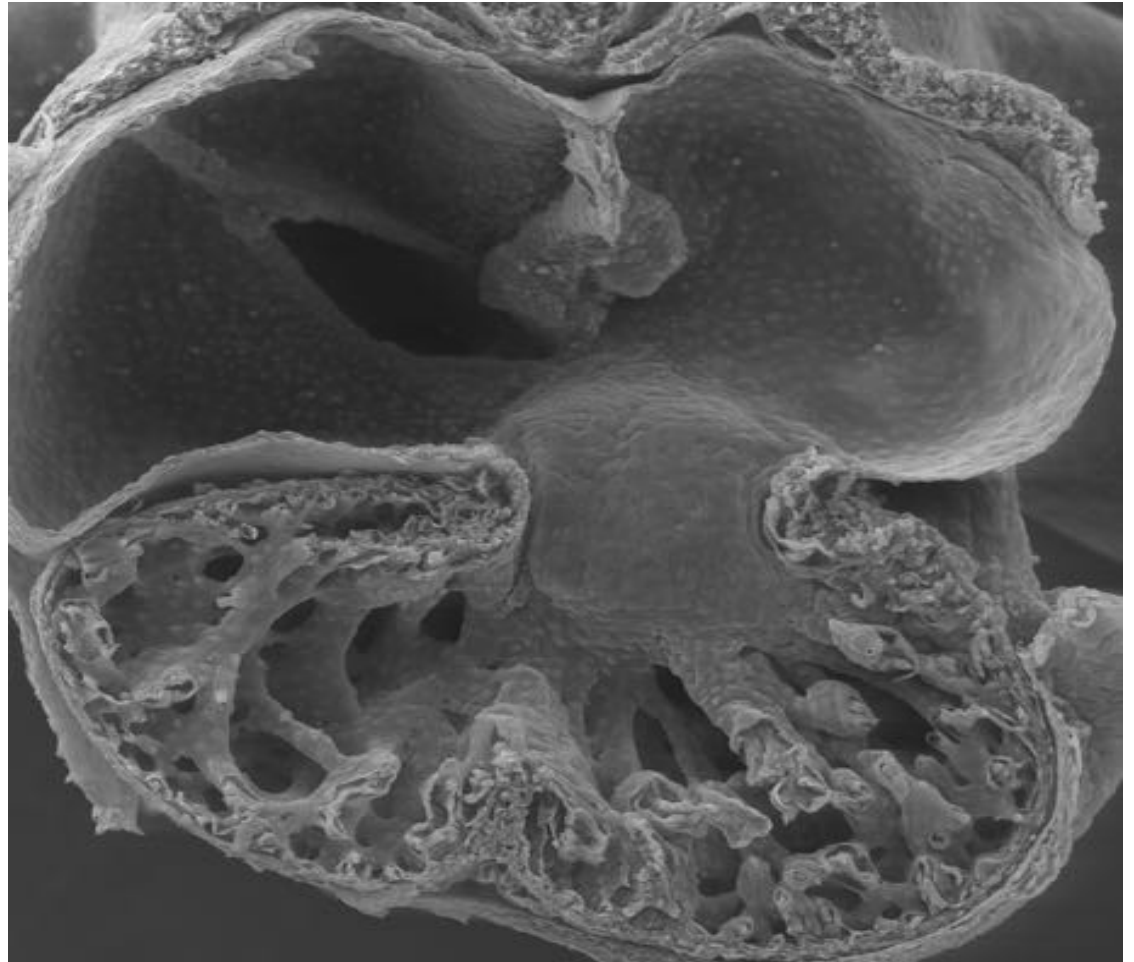
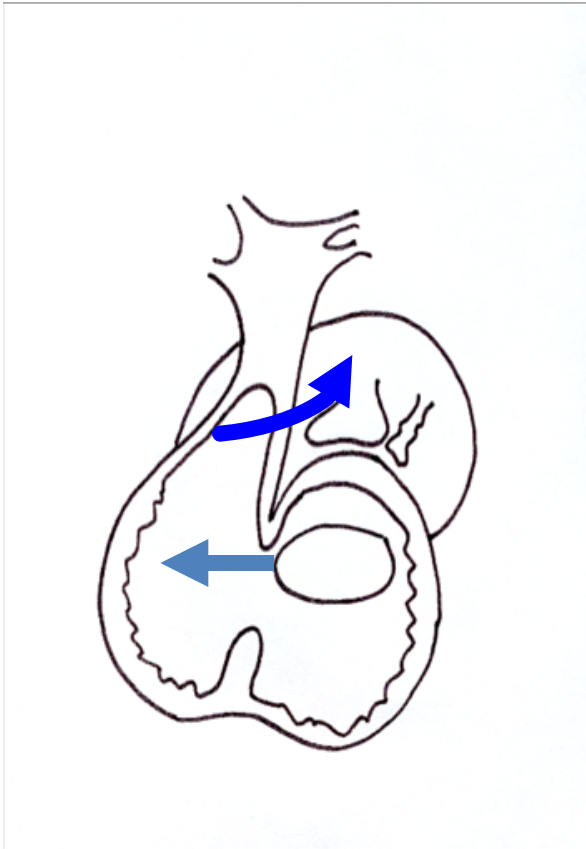


Entonnoir
tricuspideen

+

Bande modératrice
Bande septale

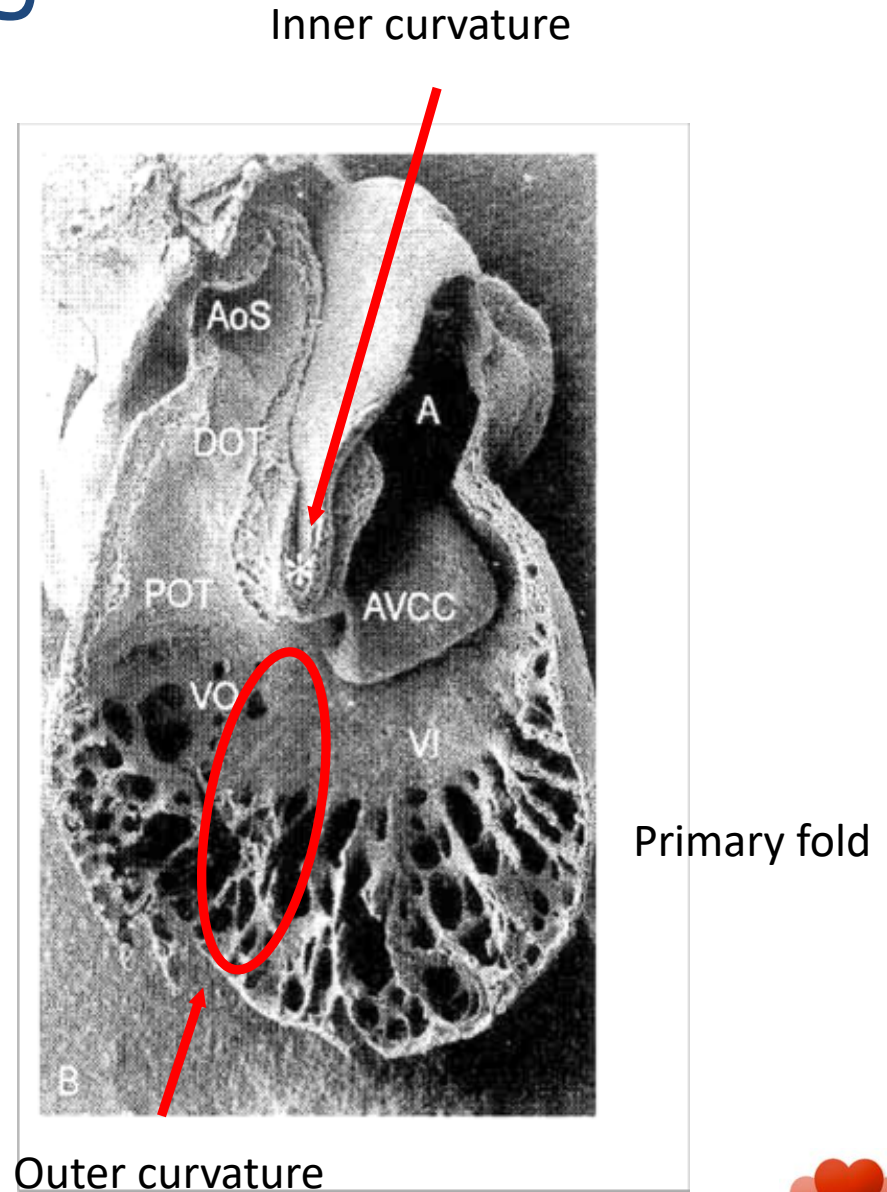
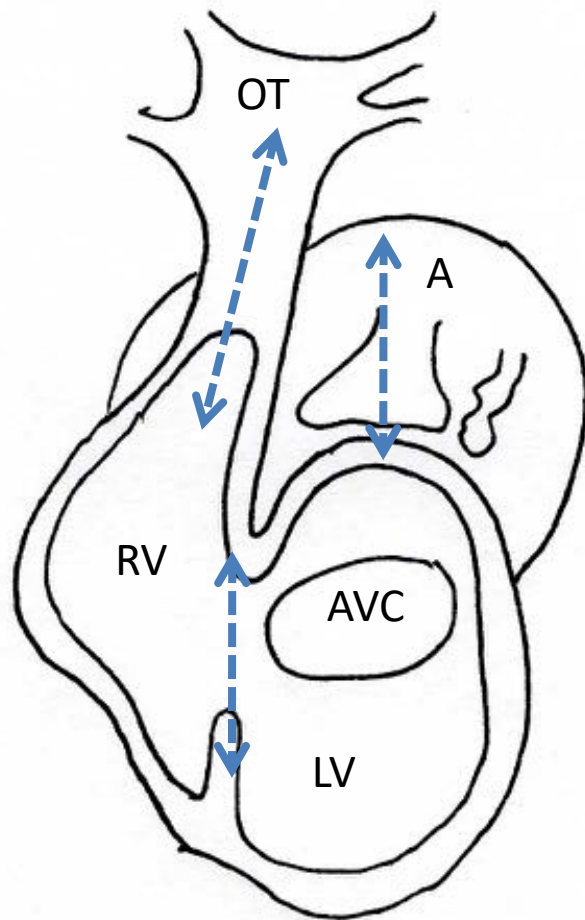
Arrêt du dévpt à J23 : Atrésie tricuspide



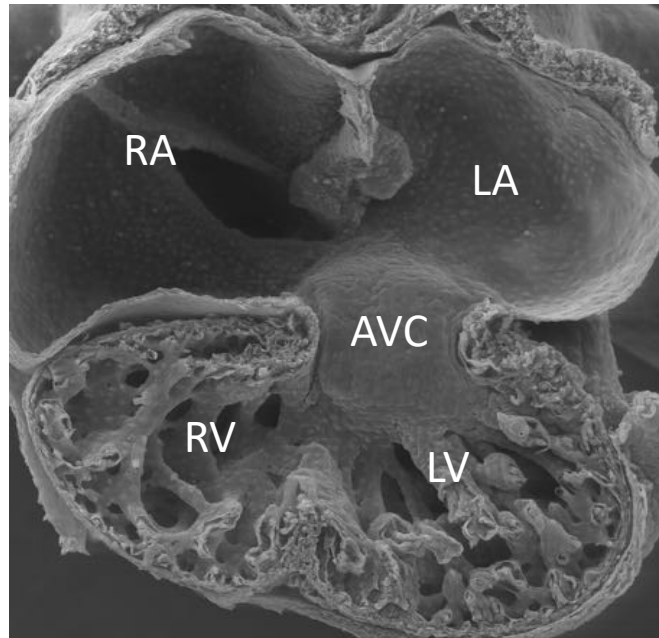
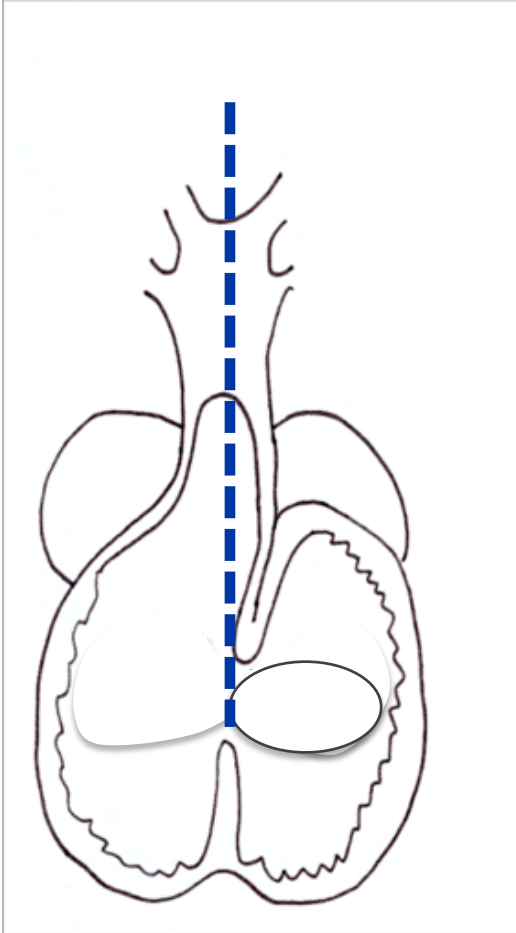
Qu'est-ce qu'un « ventricule unique »?

Embryologie

Early looping stage J23



Late looping / convergence / connexion AV droite



Moorman A. et al Heart 2003

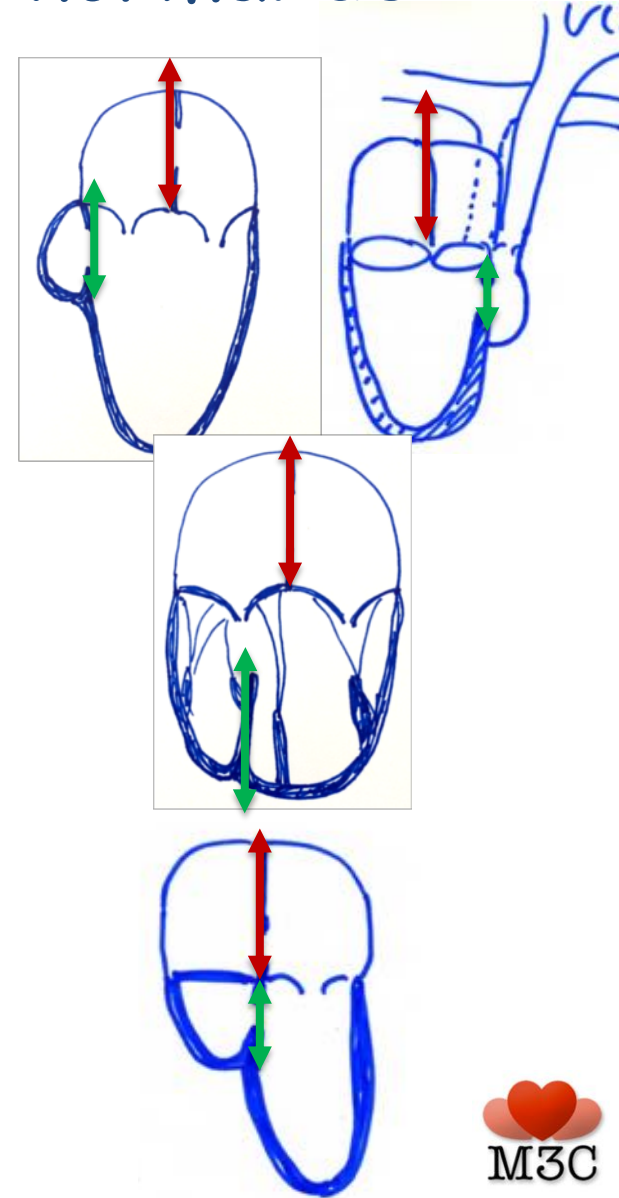
« Ventricule unique »

Interruption du processus normal de développement

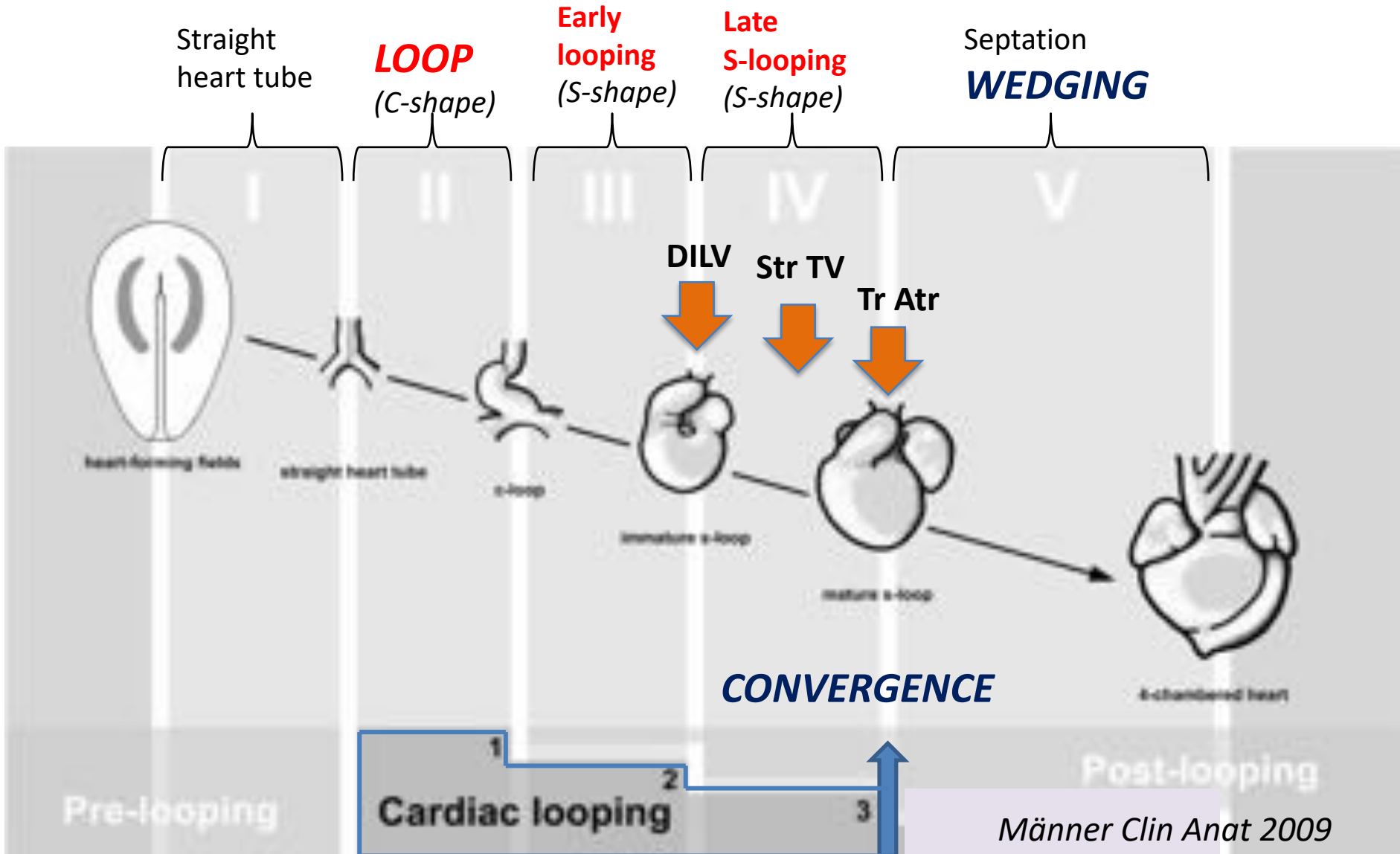
❑ Les deux oreillettes restent connectées au ventricule gauche: ventricule gauche à double entrée

❑ (*Straddling tricuspid*)

❑ Absence d'établissement de la connexion AV droite : atrésie tricuspid

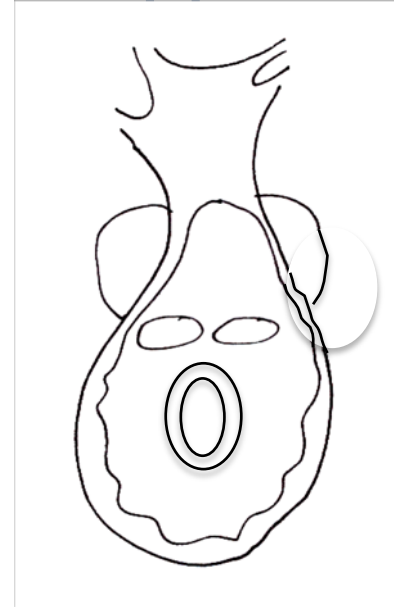


The heart looping : 3 steps



« Ventricule unique »: Aberration complète du développement

- ☐ Ventricule droit à double entrée
 - ☐ (*Straddling mitral*)
- ☐ Absence de connexion AV gauche : atrésie mitrale



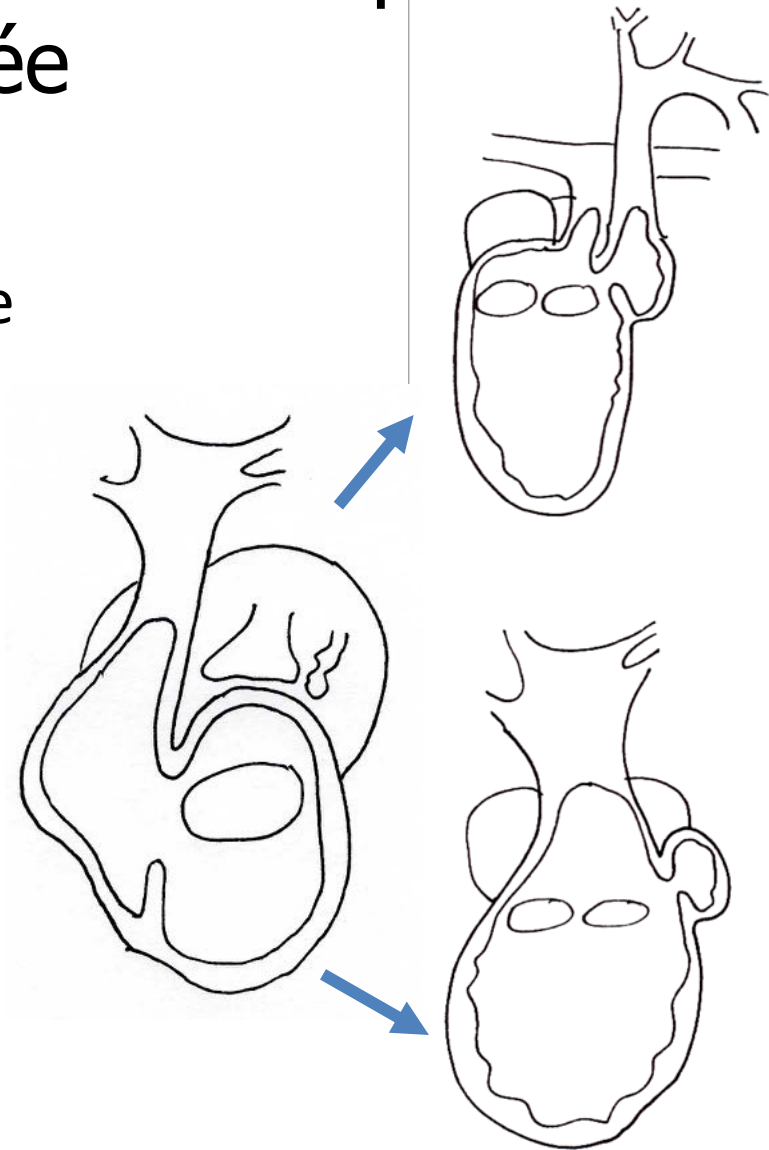
Arrêt du dévpt à J23 : Ventricule unique = à double entrée

☐ Type gauche

- ☐ le plus souvent {S,L,L} (chambre accessoire antérogauche, L-malposition des gros vaisseaux)

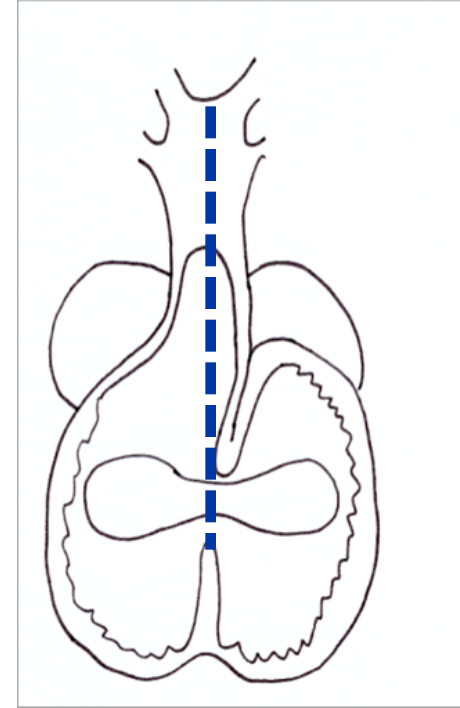
☐ Type droit

- ☐ Toujours VDDI
- ☐ Souvent chambre accessoire absente



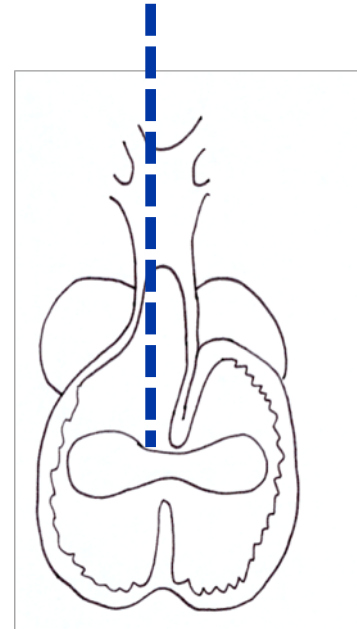
Les anomalies de la convergence

- ❑ Cause : Défaut
 - ❑ De croissance des ventricules
 - ❑ De la formation de la jonction AV droite
- ❑ Conséquence : Malalignement des septa interventriculaire et interauriculaire
 - ❑ Ventricules uniques
 - ❑ Atrésie tricuspide
 - ❑ Hypoplasies ventriculaires
- ❑ Anomalies des ventricules et des valves AV



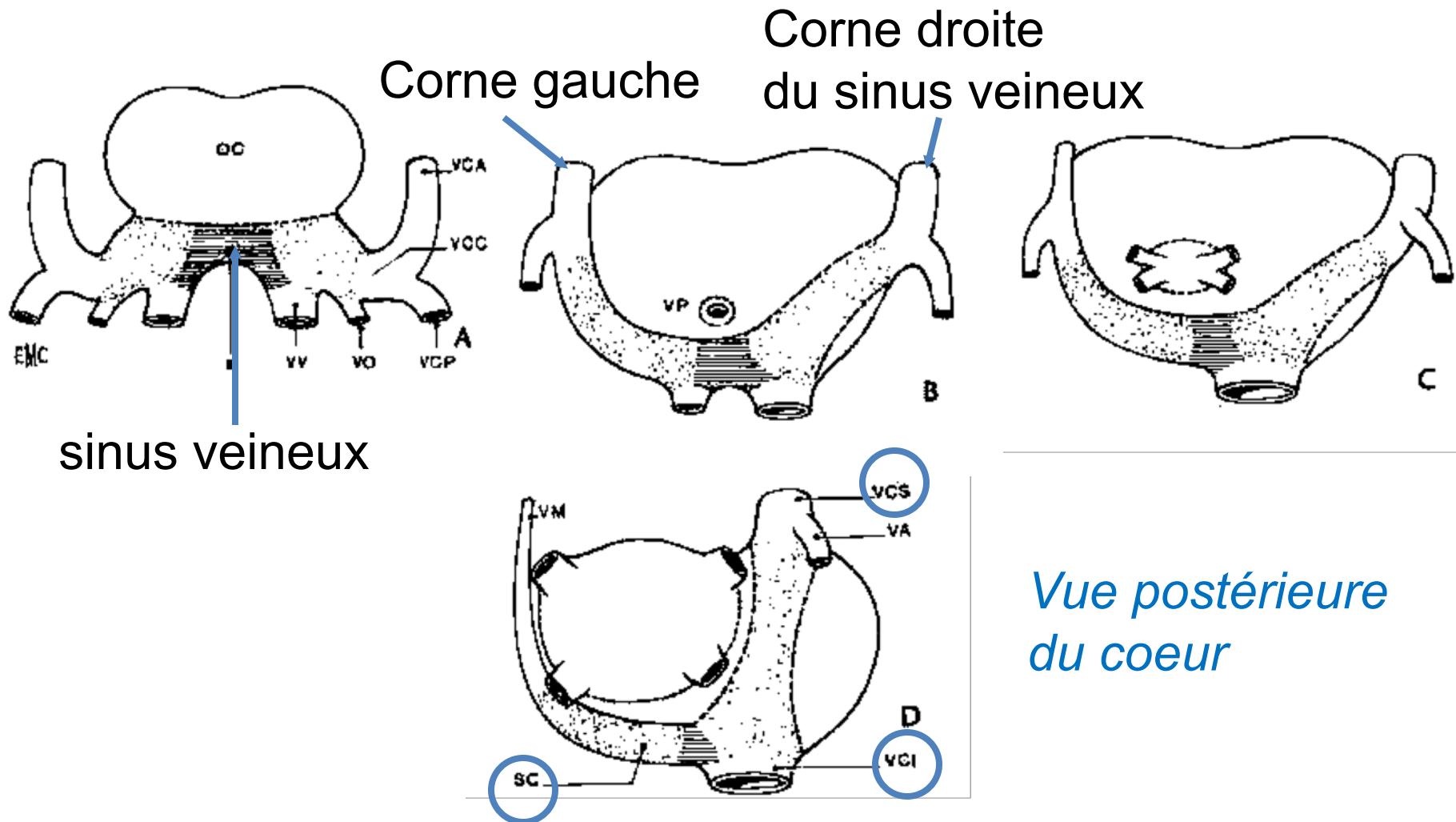
Anomalies de la septation

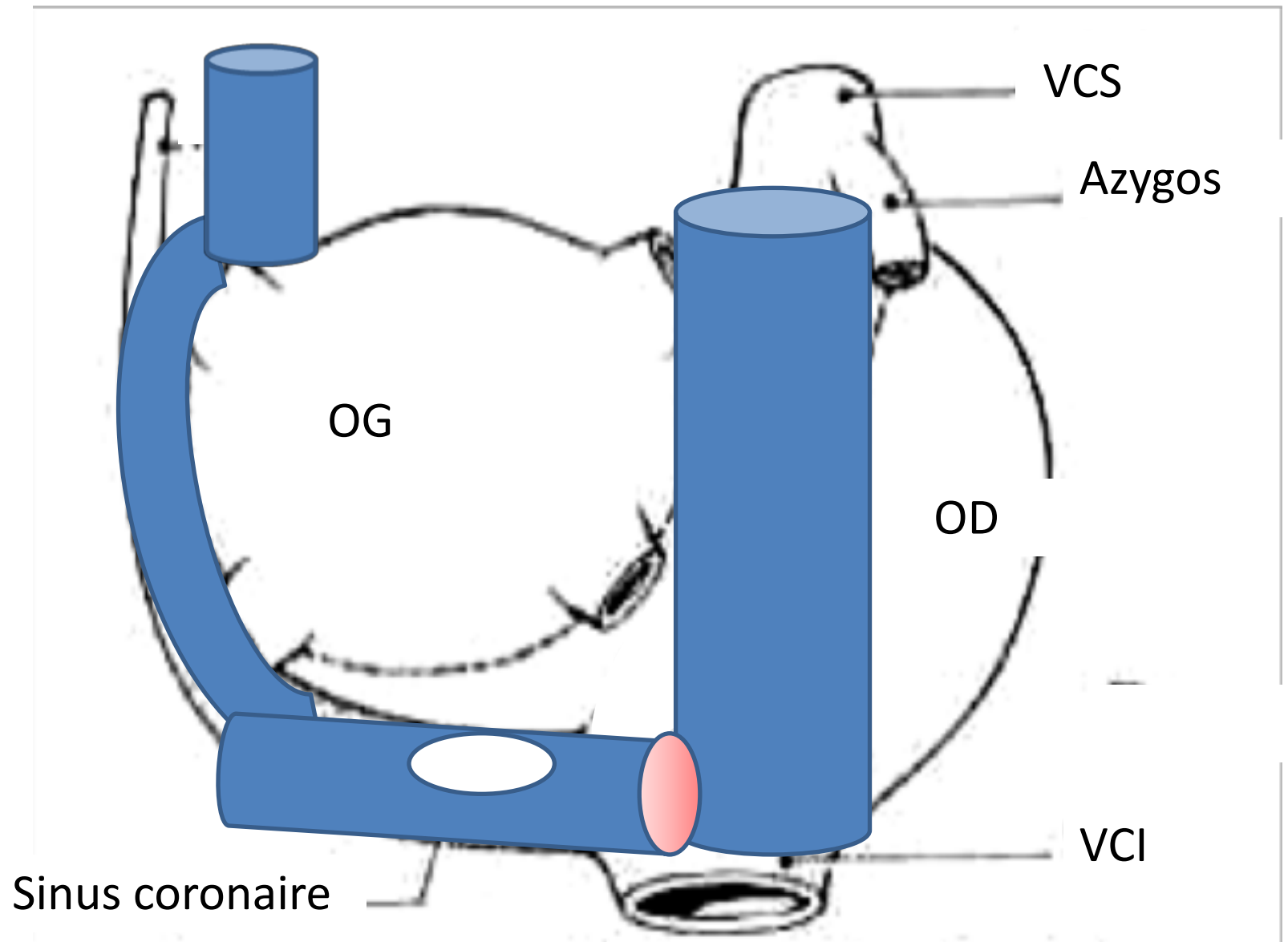
- ❑ La convergence est indispensable à la septation cardiaque
- ❑ Mais pas seulement la convergence...
- ❑ Anomalies de septation :
 - ❑ Auriculo-ventriculaire (CAV)
 - ❑ Atrial (CIA)
 - ❑ Ventriculaire (CIV)
- ❑ Second champ cardiaque (postérieur), bourgeons endocardiques, croissance ventriculaire.....



Septation auriculaire
et incorporation du sinus
veineux

Veines systémiques : embryologie

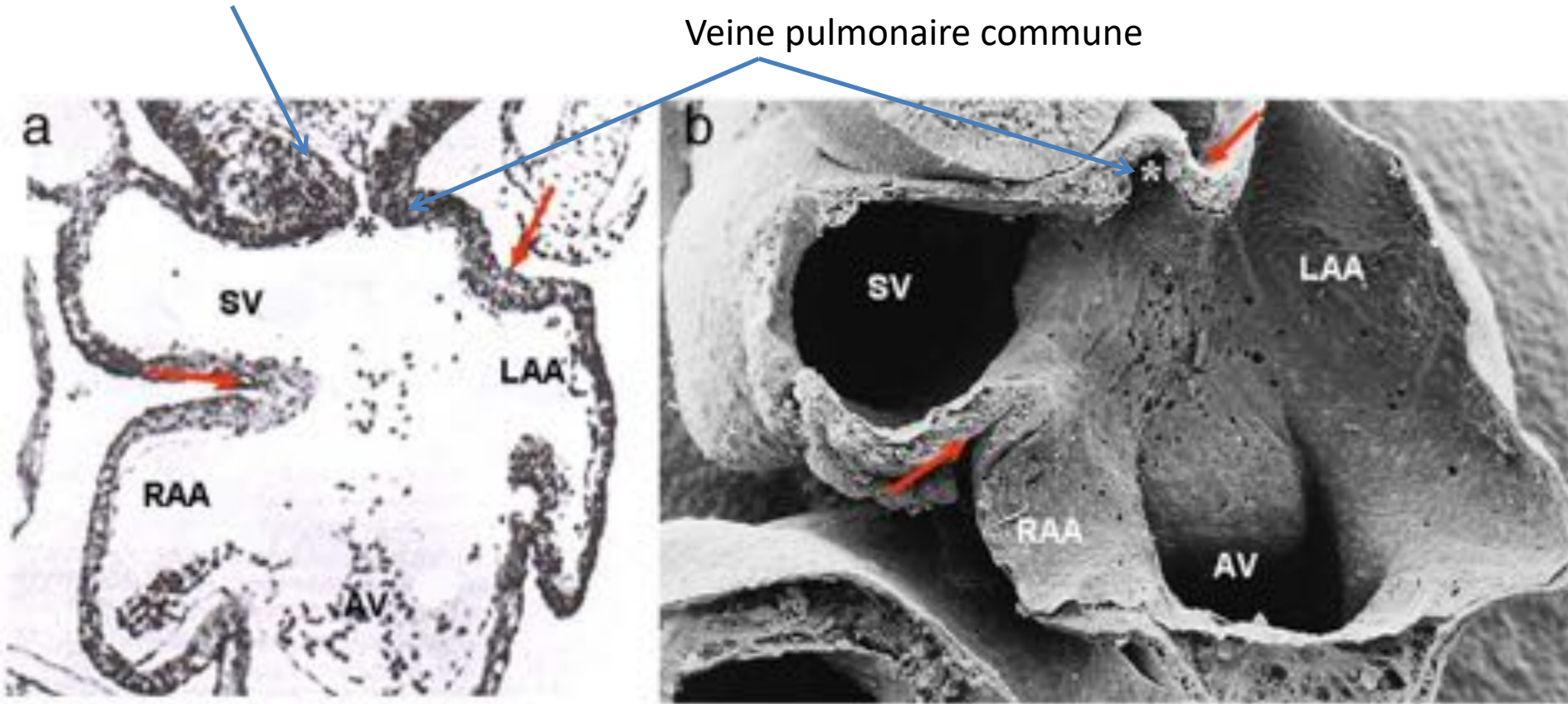




Veines pulmonaires : embryologie

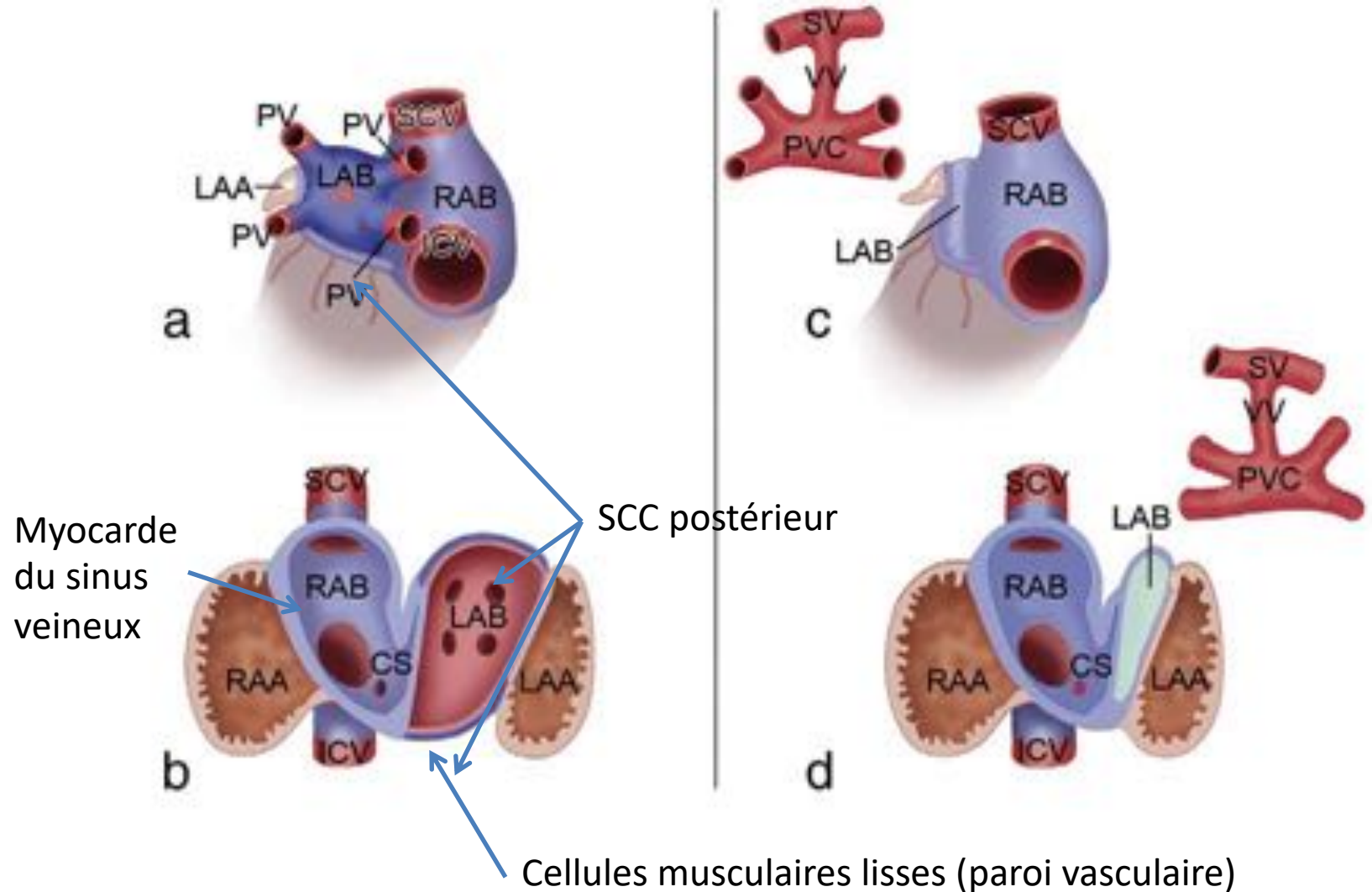
Mésocarde dorsal
(Second champ cardiaque post)

Veine pulmonaire commune

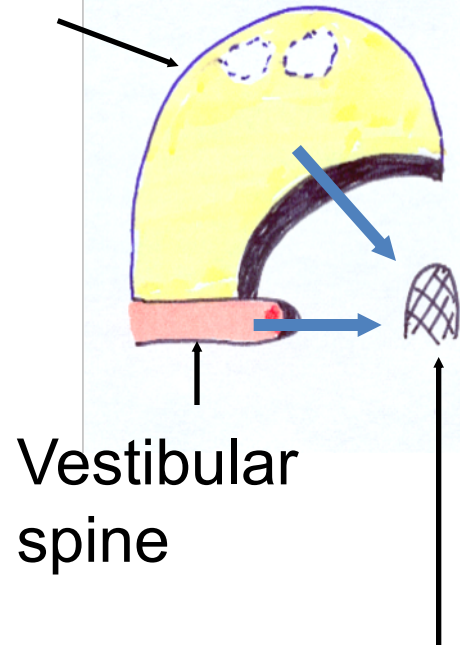


Douglas, Gittenberger-deGroot. Int J Cardiol 2010

Retour veineux pulmonaire anormal



Septum primum



Vestibular
spine

Bourgeons
endocardiques

Septation auriculaire

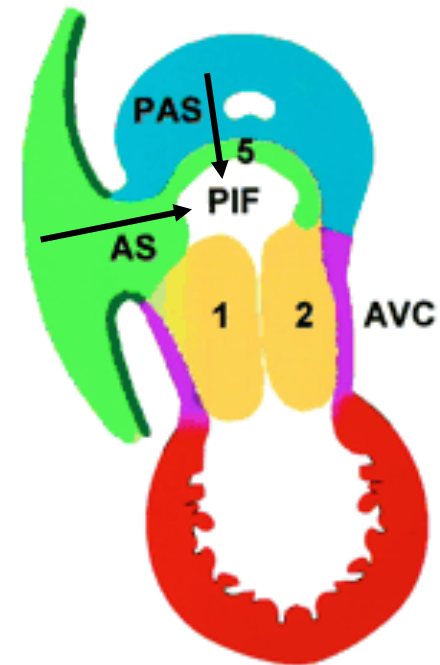


Courtesy JM Schleich

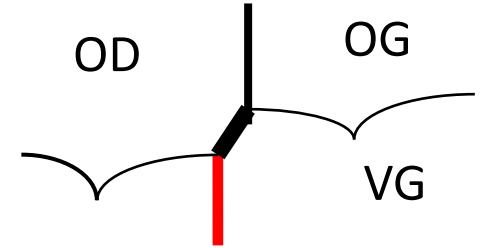
Septation auriculoventriculaire

Formation des valves AV : septation du canal atrioventriculaire

- ❑ Contemporaine de la septation auriculaire et ventriculaire
- ❑ Septation auriculaire : septum primum et épine (crête) vestibulaire
- ❑ Jonction AV commune (CAV) = déficience de l'épine vestibulaire

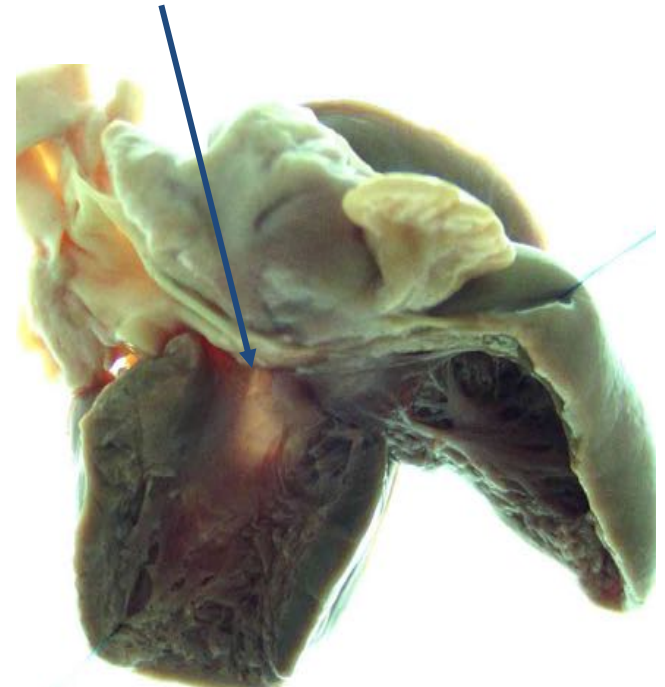
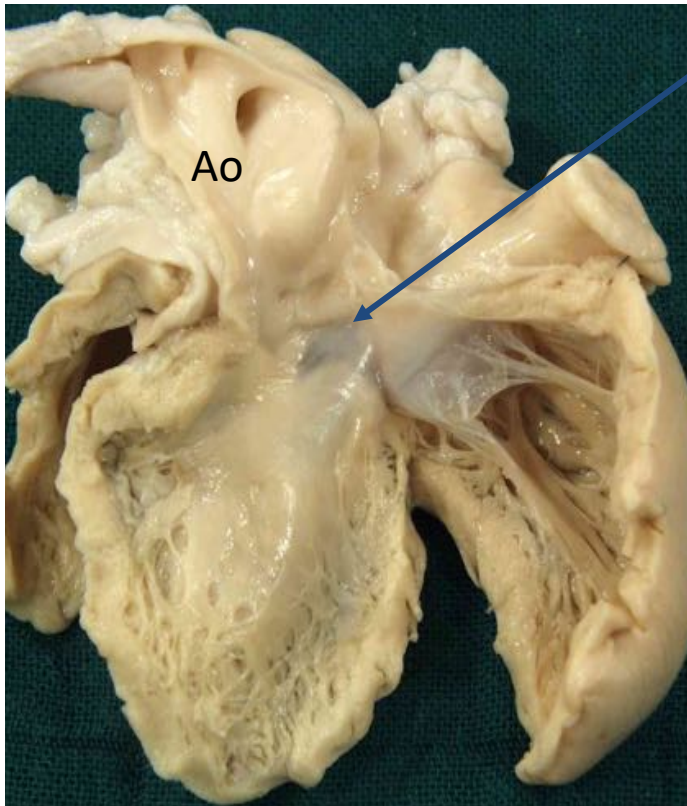


Septation ventriculaire : Formation du septum d'admission

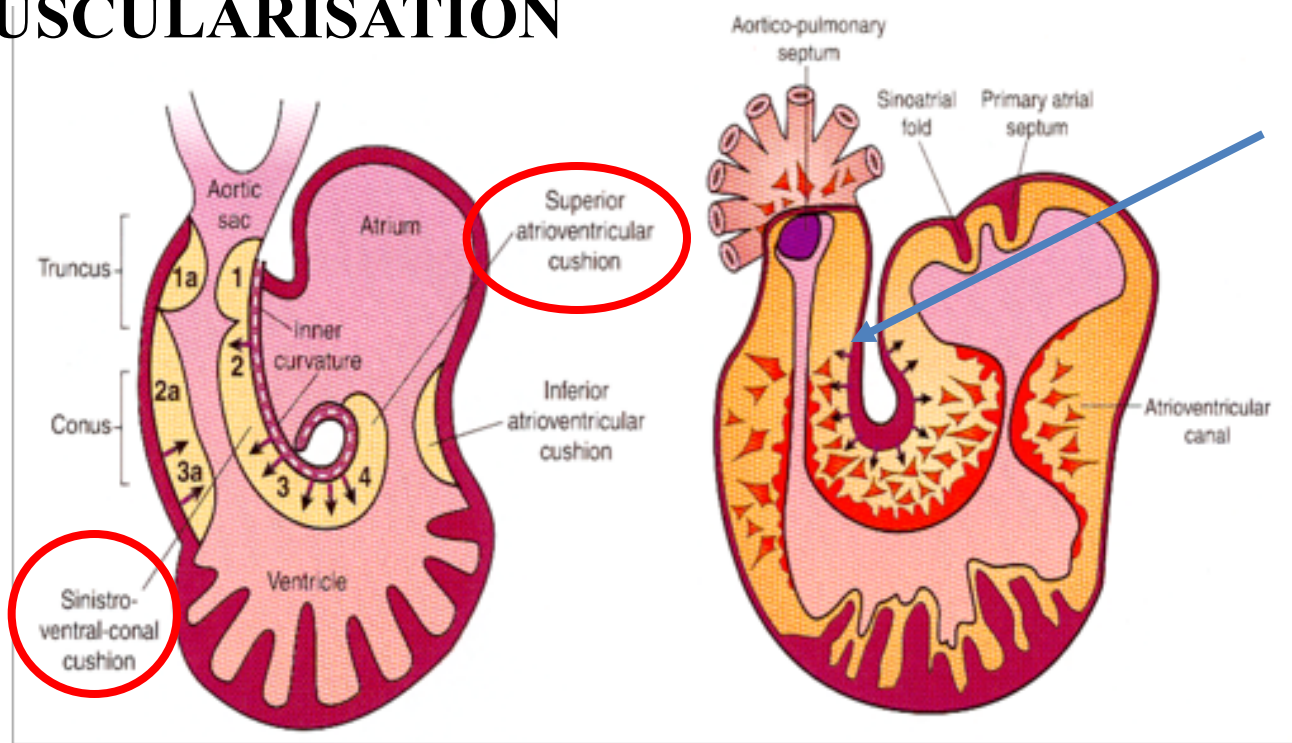


Zone amincie (partie
postéro-inférieure du septum
interventriculaire)

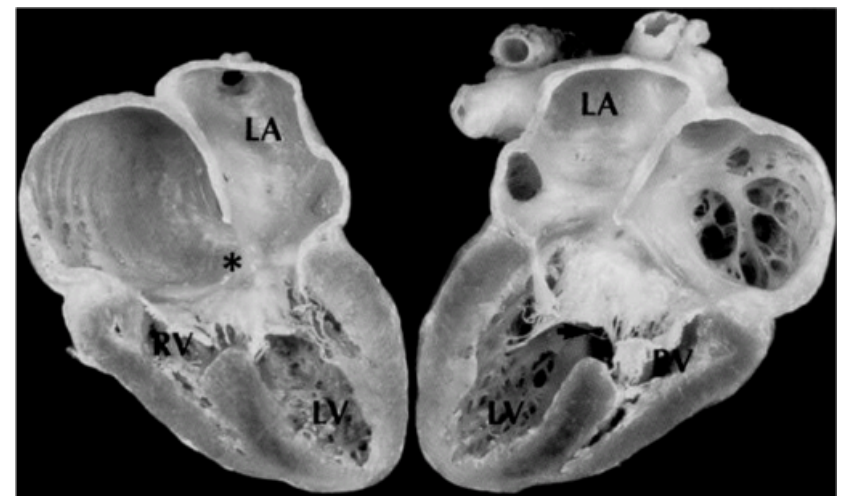
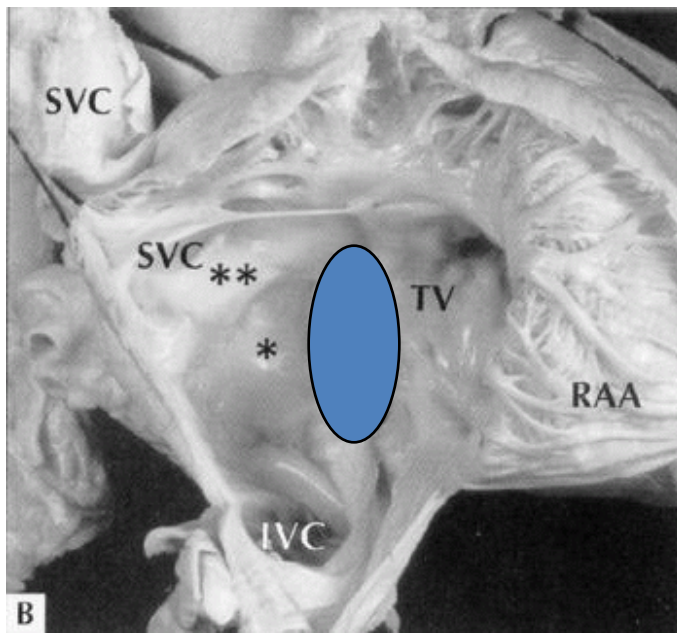
Ventricule
gauche



MUSCULARISATION

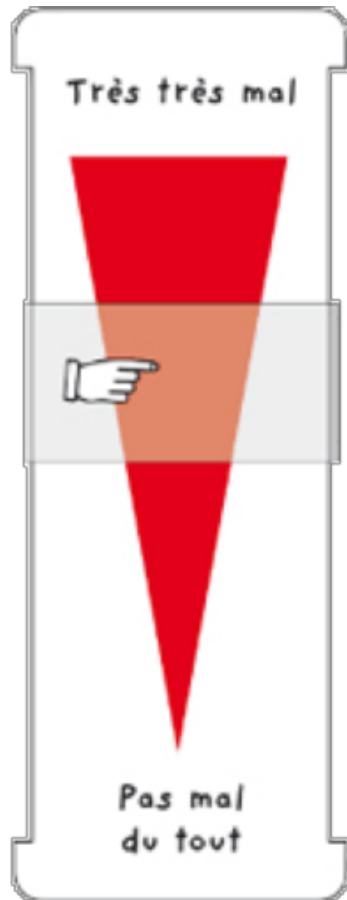


Courbure
interne

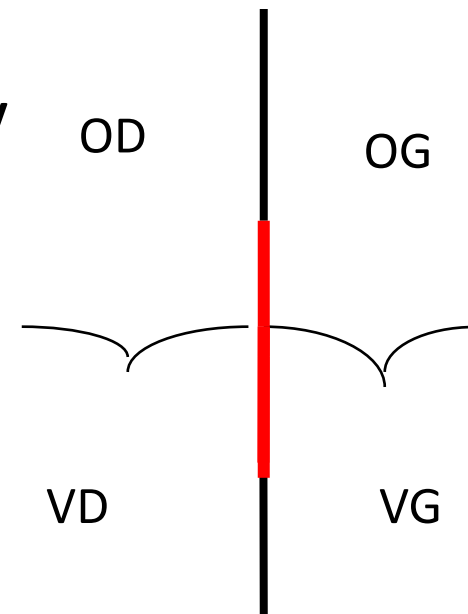


CAV

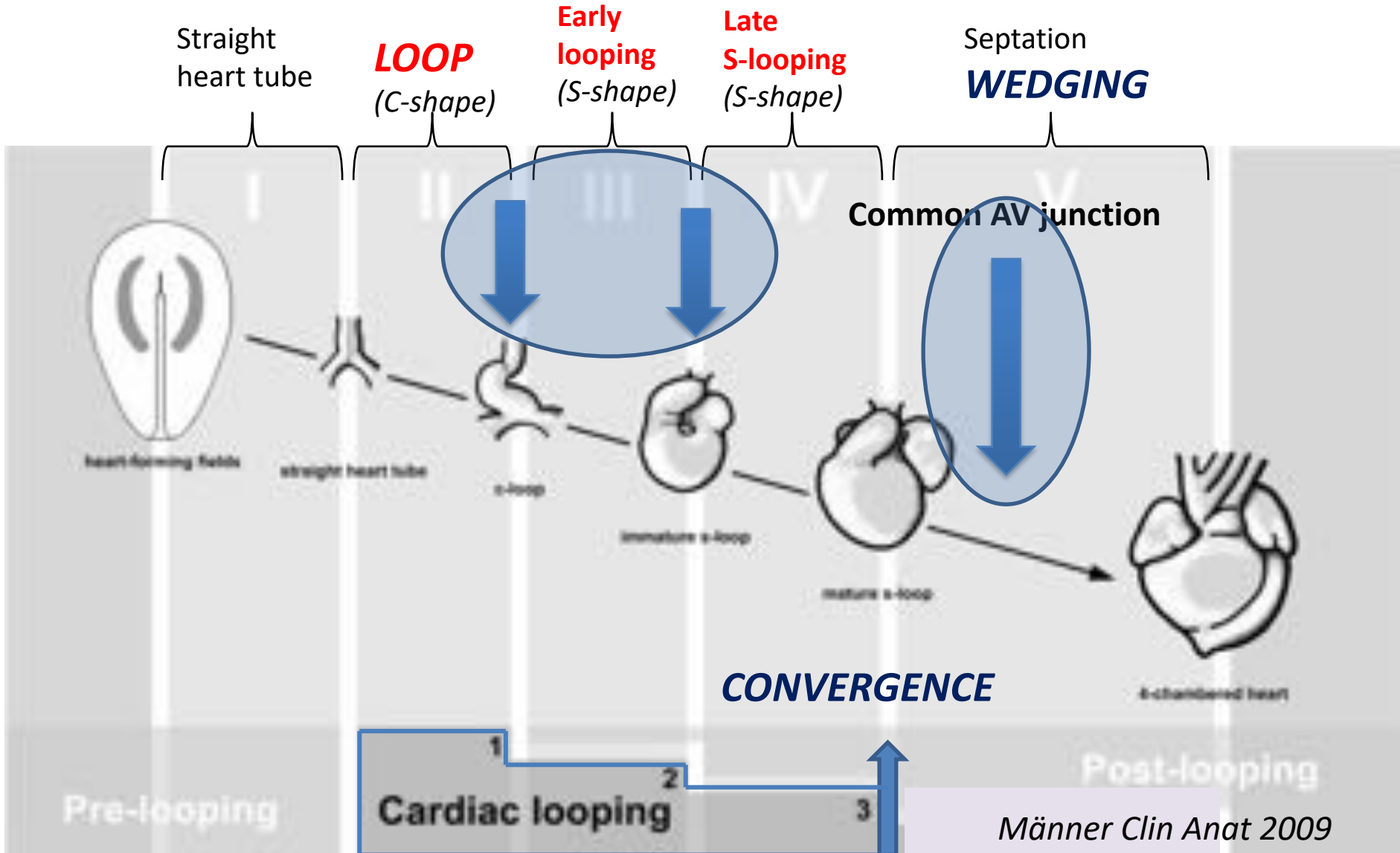
CAV : formes anatomiques



- ☐ CAV complet : un orifice commun (CIV)
- ☐ CAV intermédiaire : CIV restrictive(s)
- ☐ CAV partiel : deux orifices
 - ☐ CIV fermée (inclut l'oreillette unique)
 - ☐ CIA fermée (CIV type CAV)
- ☐ CAV sans shunt
- ☐ ILVAV ?

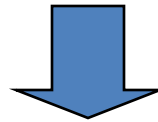


The heart looping : 3 steps



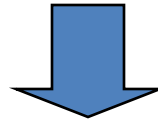
Bourgeons endocardiques

Disparition de la gelée cardiaque sauf au niveau des zones de transition



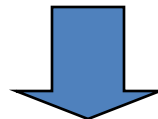
Signaux
myocarde

Ç endocardiques : transformation
épithélio-mésenchymateuse



Formation des bourgeons endocardiques

Ç crête
neurale



Ç épicarde

Myocardialization (muscularisation)



SEPTATION CONOTRUNCUS ET CAV

Formation du cœur normal

Les 3 grandes étapes

Loop, Convergence, Wedging

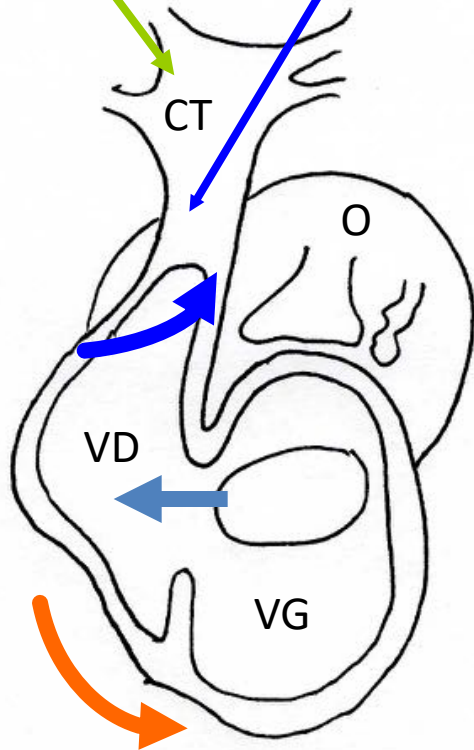
Le wedging :

Formation et septation de la voie
d'éjection

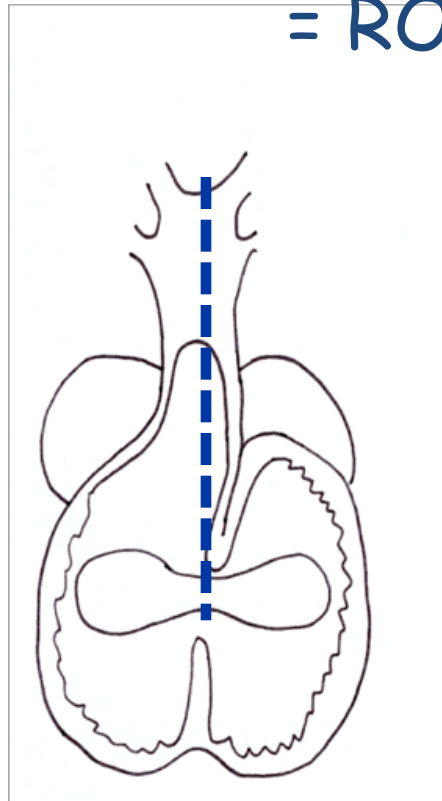
Crête neurale

Second champ
cardiaque

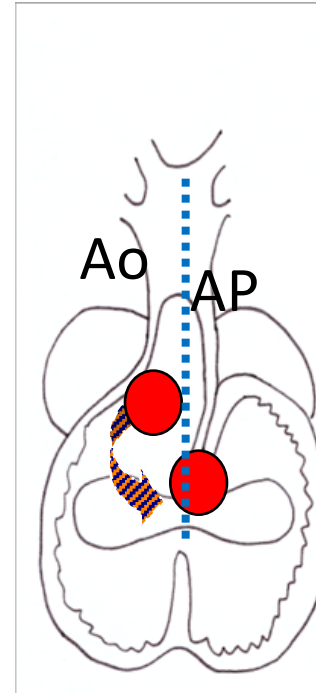
Wedging de la valve
aortique
= ROTATION



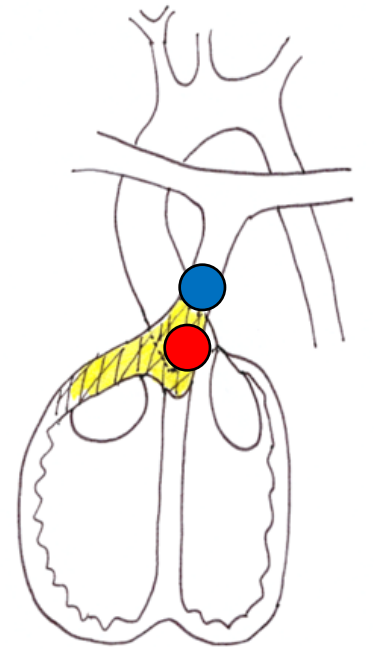
Early looping



Convergence



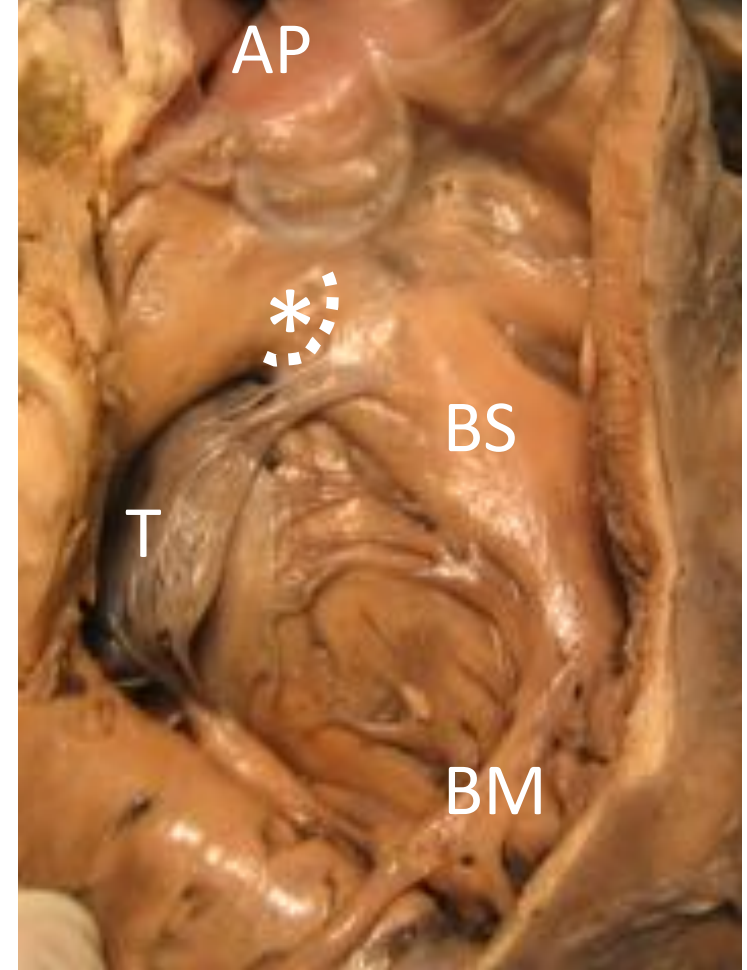
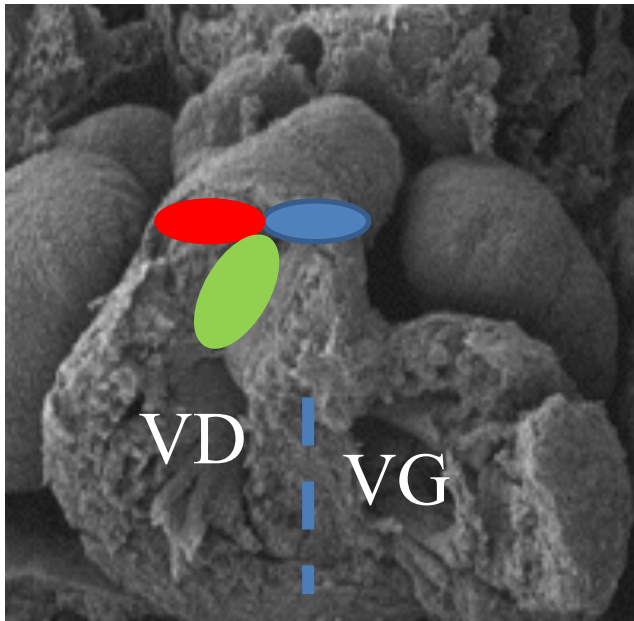
WEDGING



Cœur NI

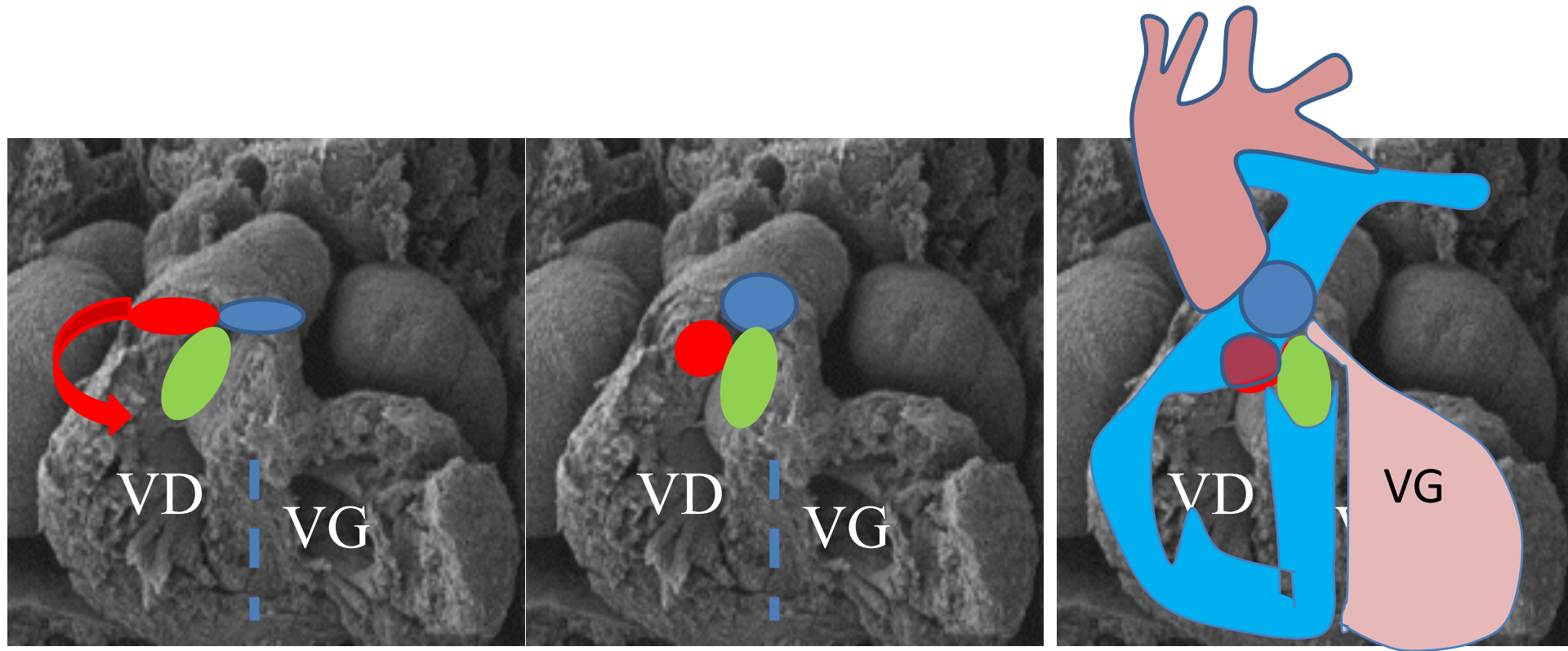
Formation du septum conal

Septum conal = partie du septum interventriculaire située entre les valves aortique et pulmonaire



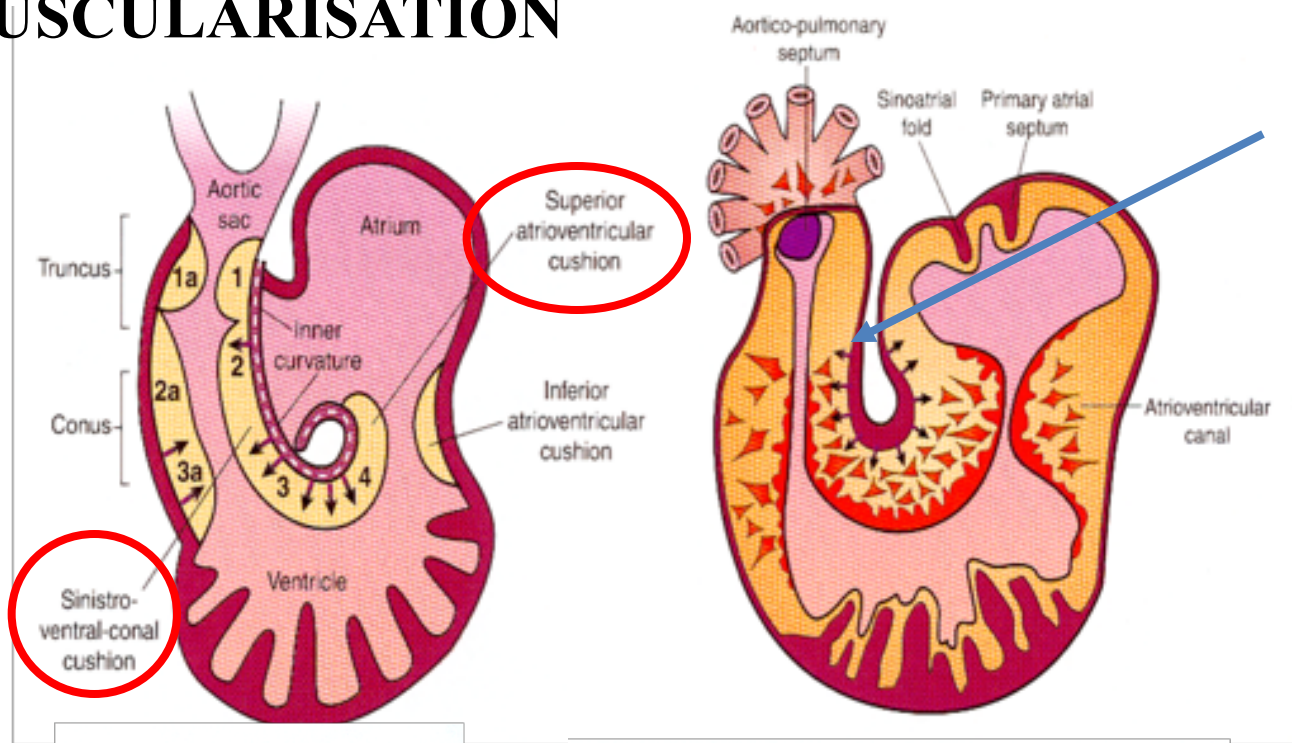
Le septum conal se forme, par fusion des bourgeons endocardiques, en même temps que le wedging (45-49 jours)

Formation du septum conal



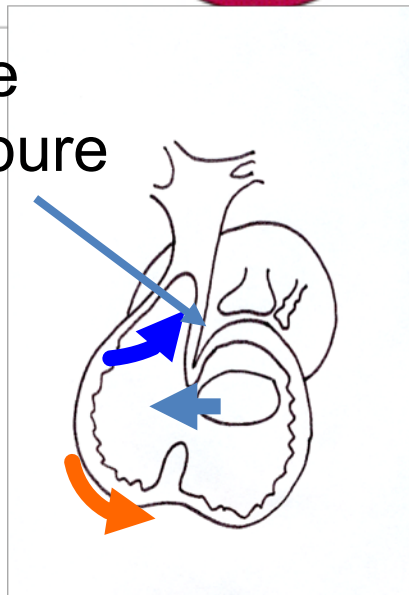
Anomalie du wedging → anomalie de formation et de position du septum conal

MUSCULARISATION

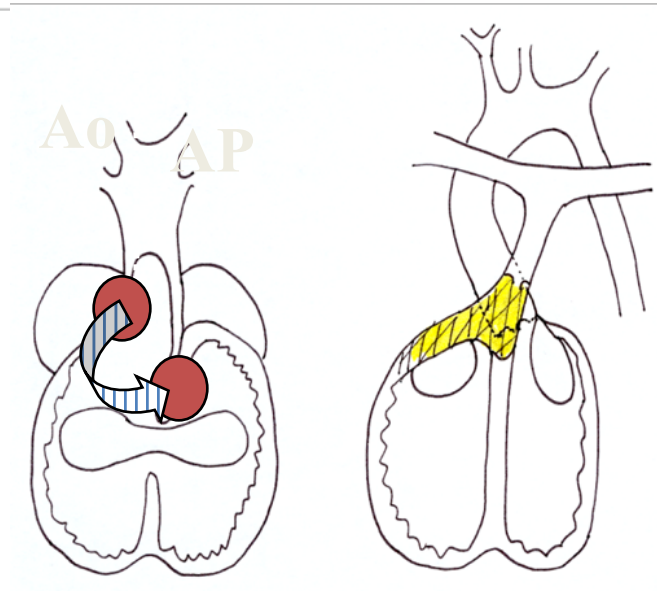


Courbure interne

Petite courbure



Early looping



Convergence

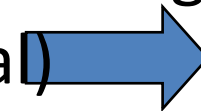
Wedging

Anomalie de formation du septum conal CIV de la voie d'éjection (outlet)

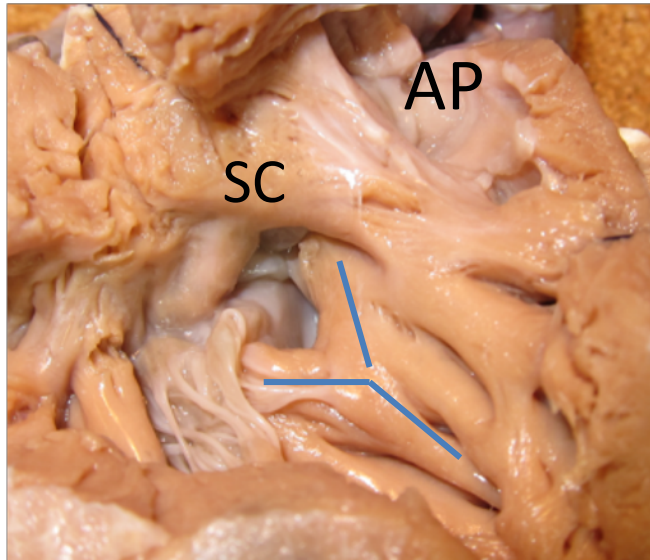


❑ Y de la bande septale = Zone de fusion entre le septum conal et le septum interventriculaire primitif

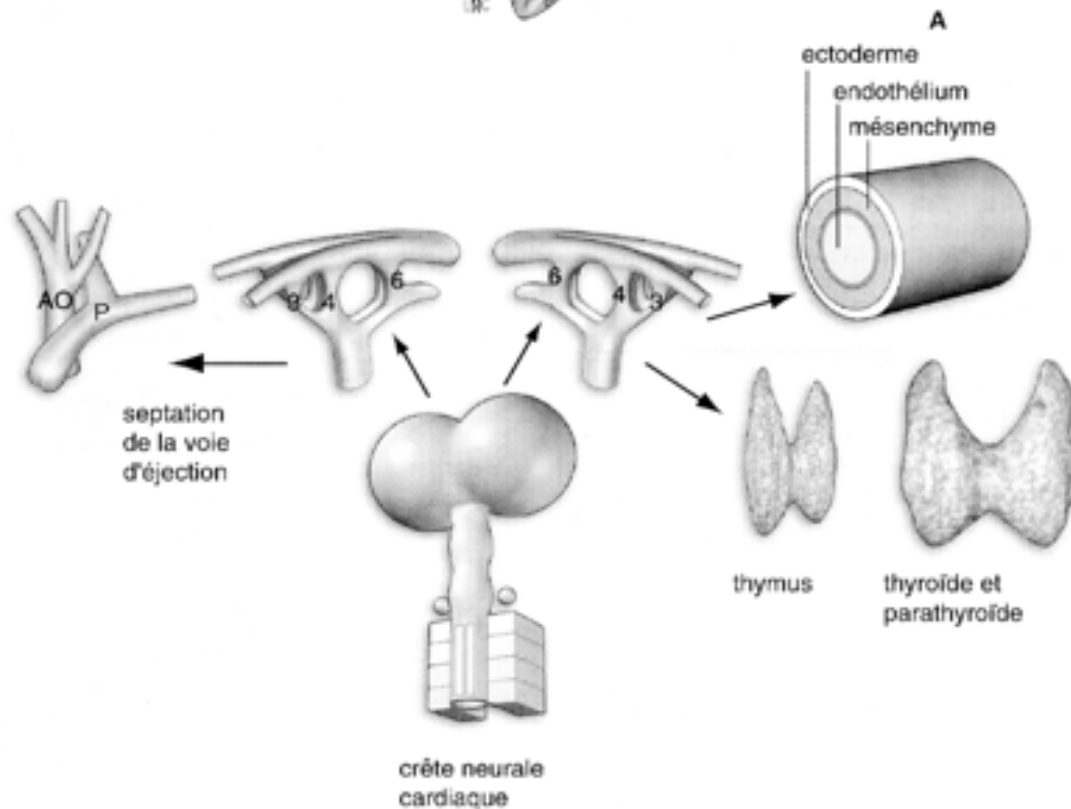
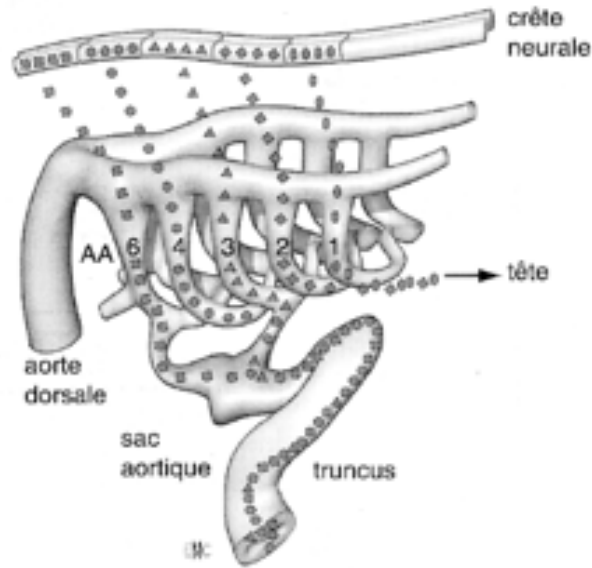
❑ Pas de fusion à ce niveau (hypoplasie ou malalignement du septum conal)



CIV de l'outlet
(cardiopathies conotruncales)



Septation conotruncale : LA CRETE NEURALE CARDIAQUE



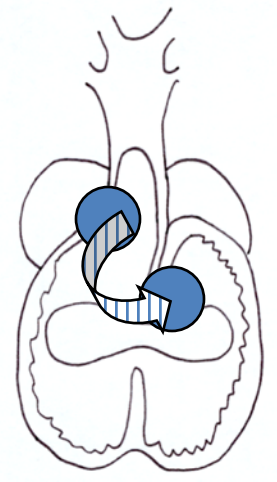
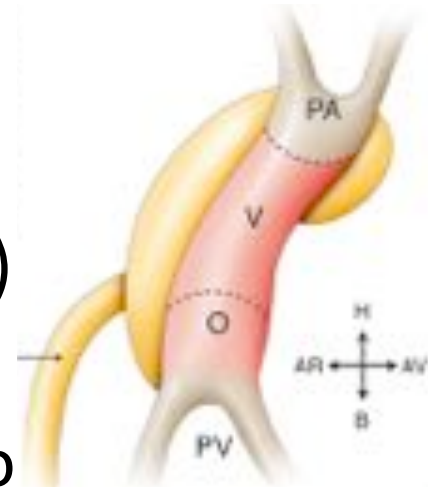
SEPTATION CONOTRUNCAL

ROLE DE LA CRETE NEURALE

- ☐ Cellules de la crête neurale : destinée = migration
- ☐ Expériences d'ablation :
 - ☐ totale : absence de septation de la voie d'éjection : tronc artériel commun
 - ☐ partielle : malalignement au niveau du conus (VDDI, tétralogie de Fallot et APSO, dextroposition aortique)
 - ☐ toujours anomalies des arcs aortiques
- ☐ Homme : Di George (microdélétion 22q1.1)

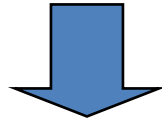
Septation conotruncale : Rôle de l'aire cardiaque antérieure (SCC)

- ❑ Située dans le mésoderme pharyngé antérieur, entre inlet et outlet, près du mésocarde dorsal (dérive aussi du SCC)
- ❑ Participe à l'élongation de la voie d'éjection, immédiatement après la lœo, en y ajoutant
 - ❑ du myocarde
 - ❑ et (plus tard) des cellules musculaires lisses
- ❑ Les cellules myocardiques apportées par ACA migrent du côté controlatéral de la voie d'éjection selon un trajet spiralé

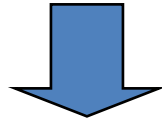


Embryologie : Interaction crête neurale / Aire cardiaque antérieure

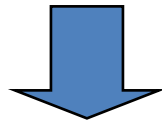
Défaut de migration des cellules de la crête neurale



Défaut d'adjonction de myocarde
par l'aire cardiaque antérieure



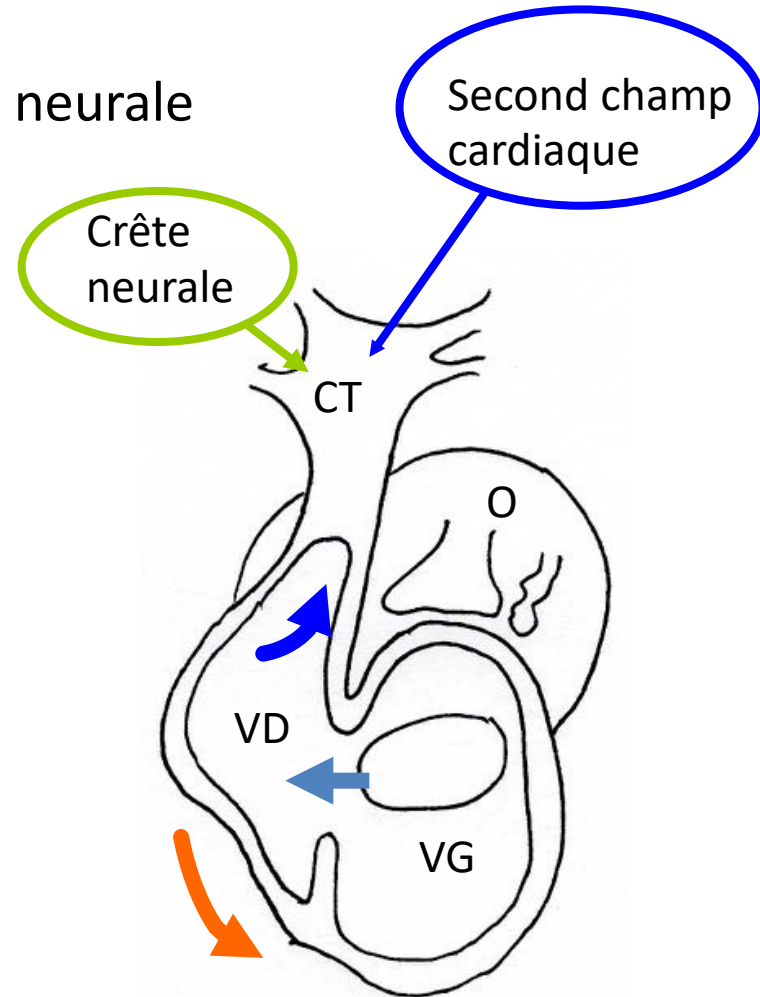
Défaut d'élongation de la voie d'éjection



Défaut de wedging

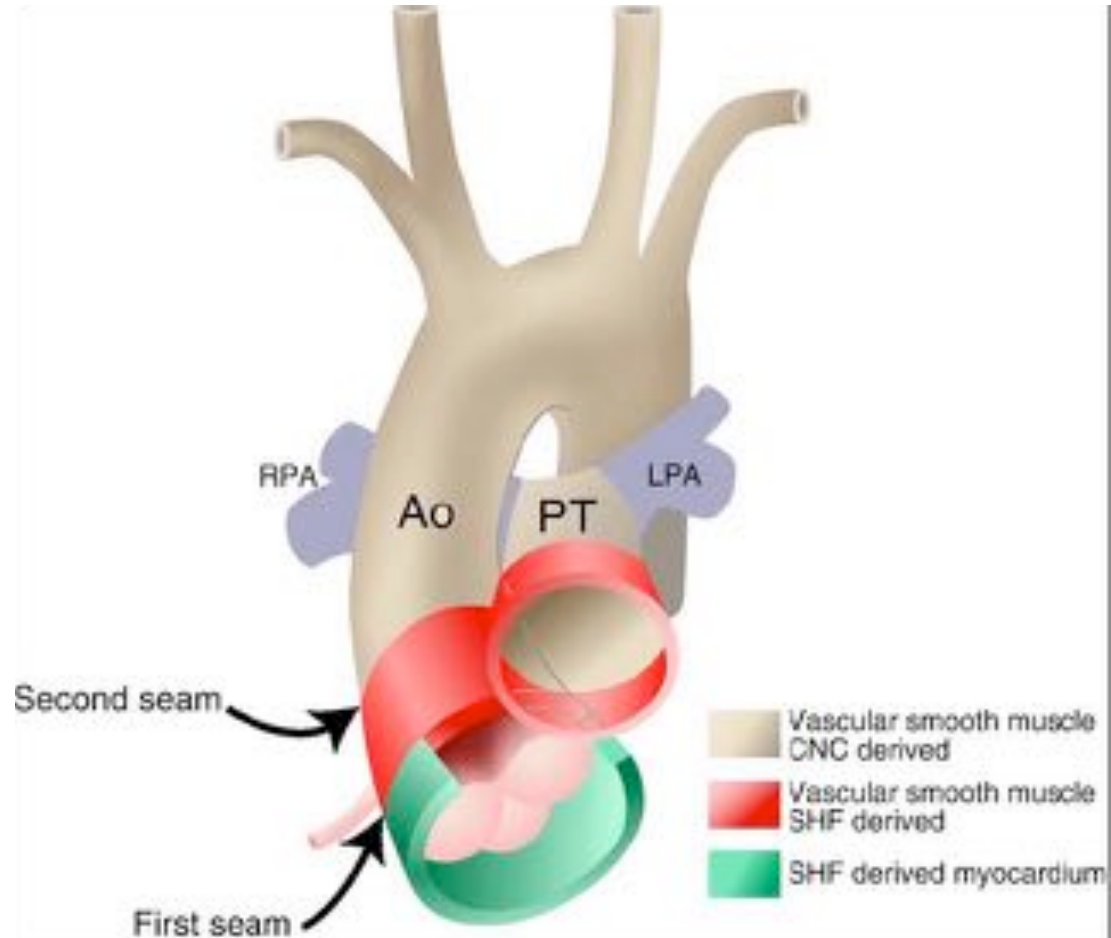


CARDIOPATHIES CONOTRUNCALLES



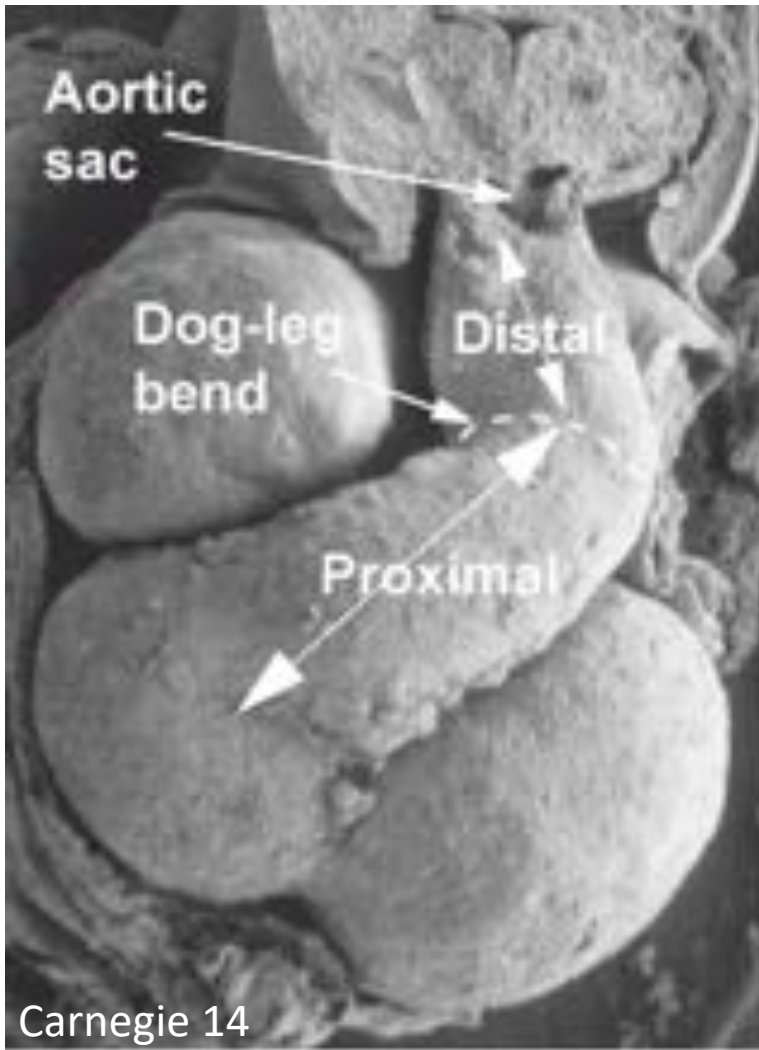
Septation conotruncale

- ❑ Crête neurale :
 - ❑ arcs aortiques
 - ❑ septation
- ❑ Aire cardiaque antérieure:
 - ❑ septum conal
 - ❑ convergence, wedging
 - ❑ pénétration des coronaires dans l'aorte



Waldo et al, Dev Biol 2005 ; 281 : 78-90.

Septation de la voie d'éjection



Webb et al. J Anat 2003

❑ Voie d'éjection : 3 parties

❑ Proximale

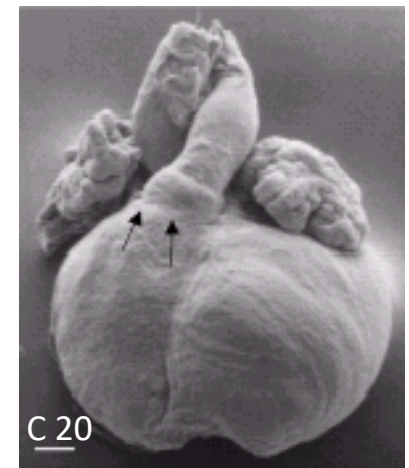
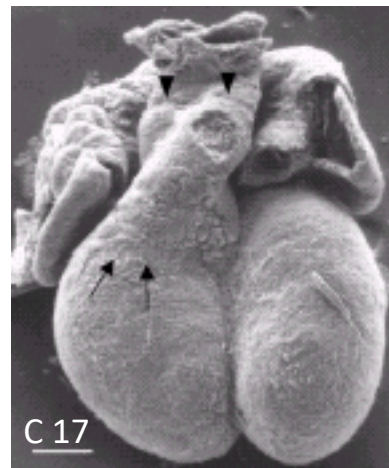
- conus

❑ Distale

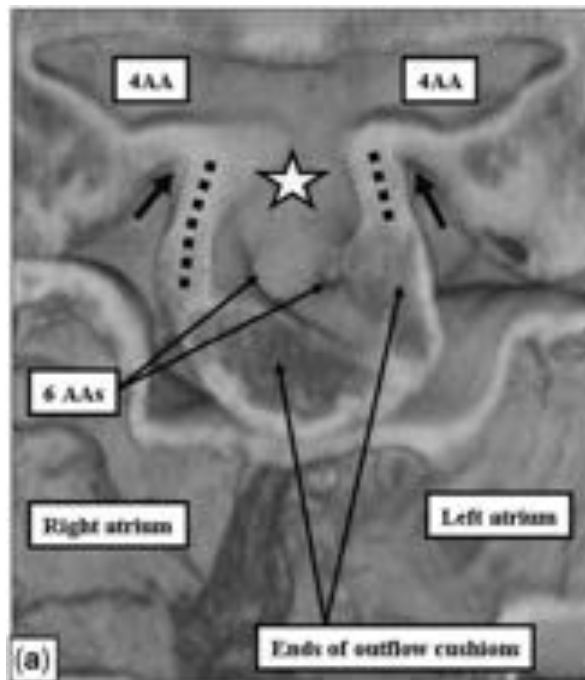
- Aorte ascendante
- Tronc artère pulmonaire

❑ Intermédiaire (« bend »)

- Valves et sinus de Valsalva



Septation de la voie d'éjection



- ☐ Les gros vx (4^e et 6^e arcs Ao) proviennent du sac aortique
- ☐ Partie dorsale du sac Ao
 - ☐ septum Ao-pulm primitif
 - ☐ Protrusion = « arterial spine » se dirige vers la partie distale des bourgeons endocardiques du conus

- ☐ Fusion partie distale des bourgeons
 - ☐ Ao à D, connectée au 4^e arc
 - ☐ AP à G, connectée au 6^e arc
- ☐ Foramen aortopulmonaire embryonnaire
 - ☐ Fermé par fusion des bourgeons distaux +
 - ☐ fusion arterial spine et bourgeons
 - ☐ Echec fermeture = fenêtre Ao-AP

