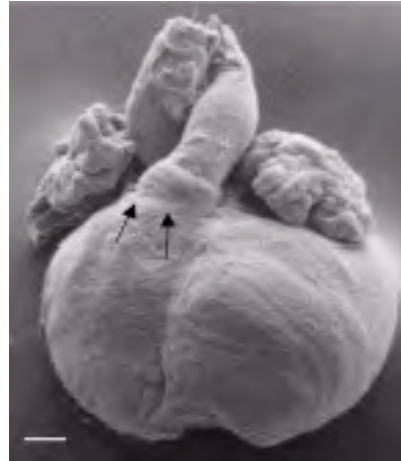
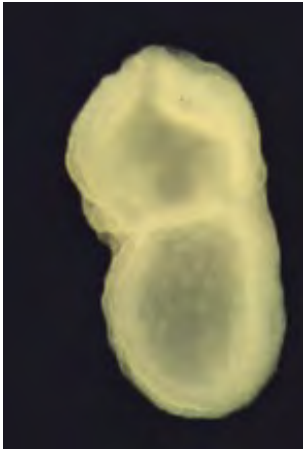


EMBRYOLOGIE CARDIAQUE

*Embryologie cardiaque normale et
embryologie des principales malformations cardiaques*



Cours DIU - Cardiologie pédiatrique

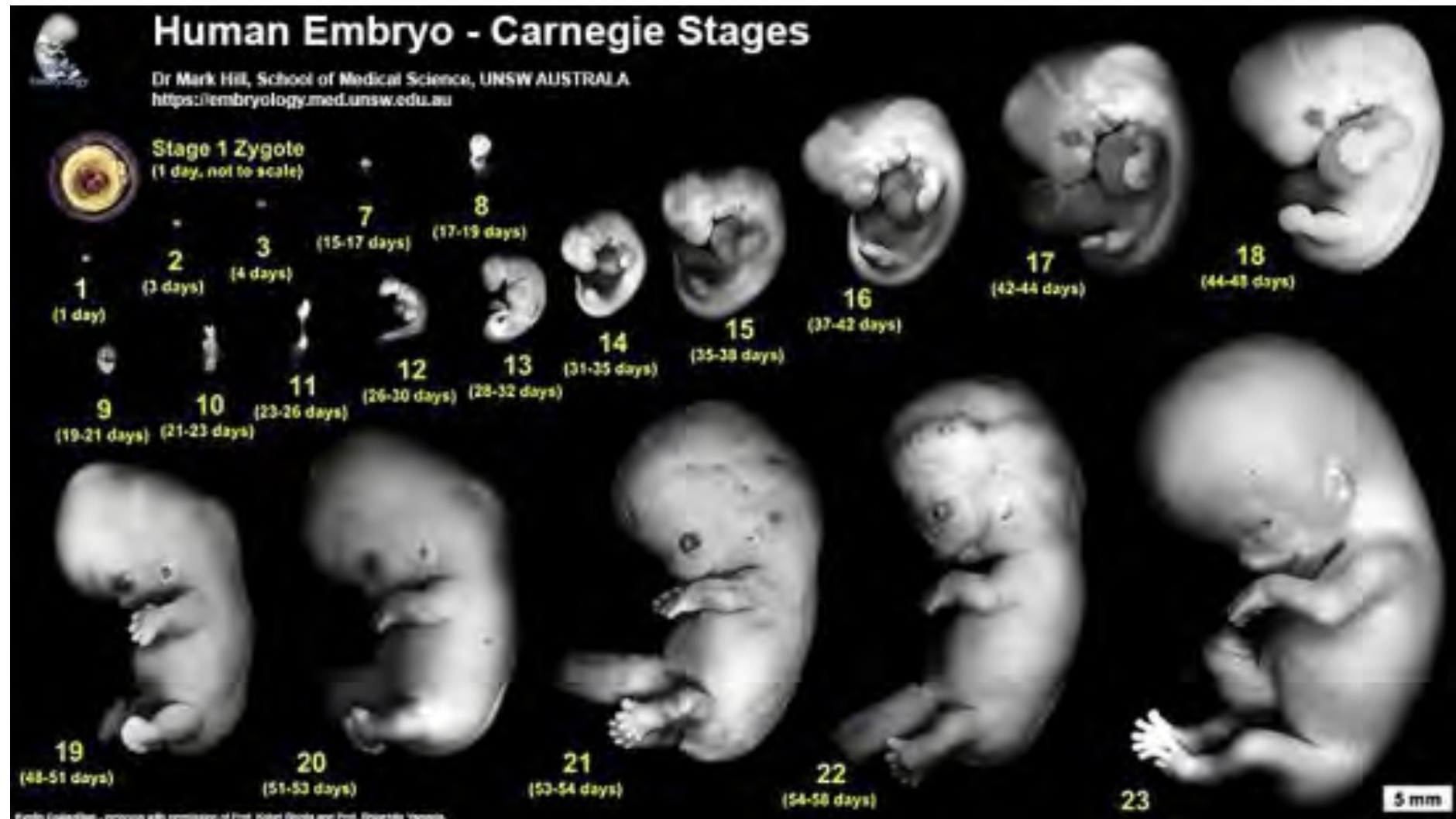
5/12/2023

Ségolène Bernheim

M3C- Necker-Enfant Malades

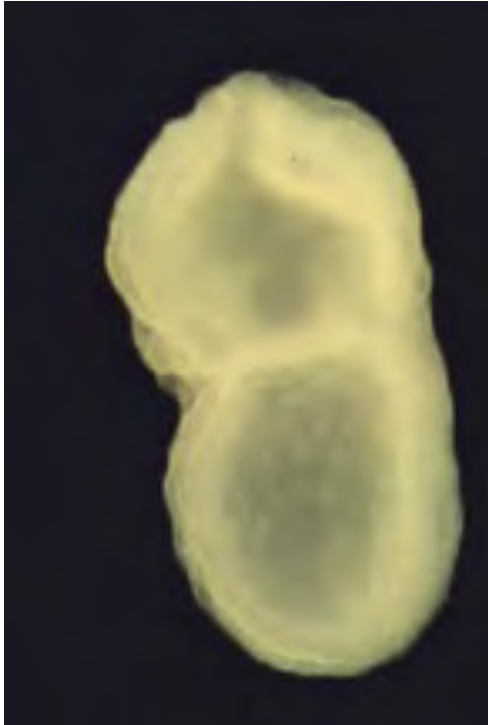
Chronologie

- De 2 à 8 semaines de vie intra-utérine = 4 à 10 SA

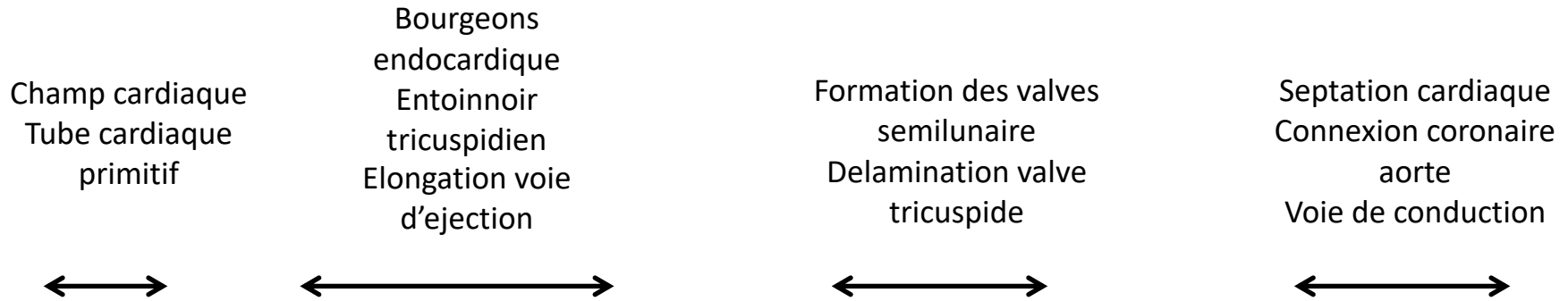


Chronologie

- De 2 à 8 semaines de vie intra-utérine = 4 à 10 SA



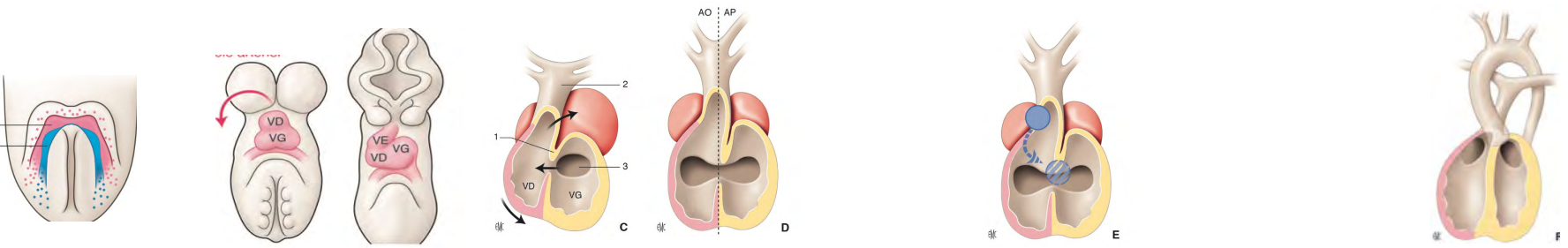
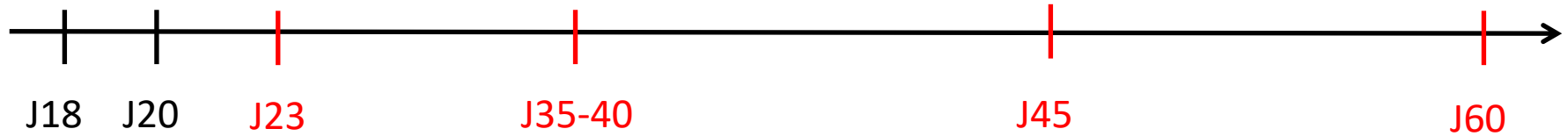
Chronologie



LOOPING

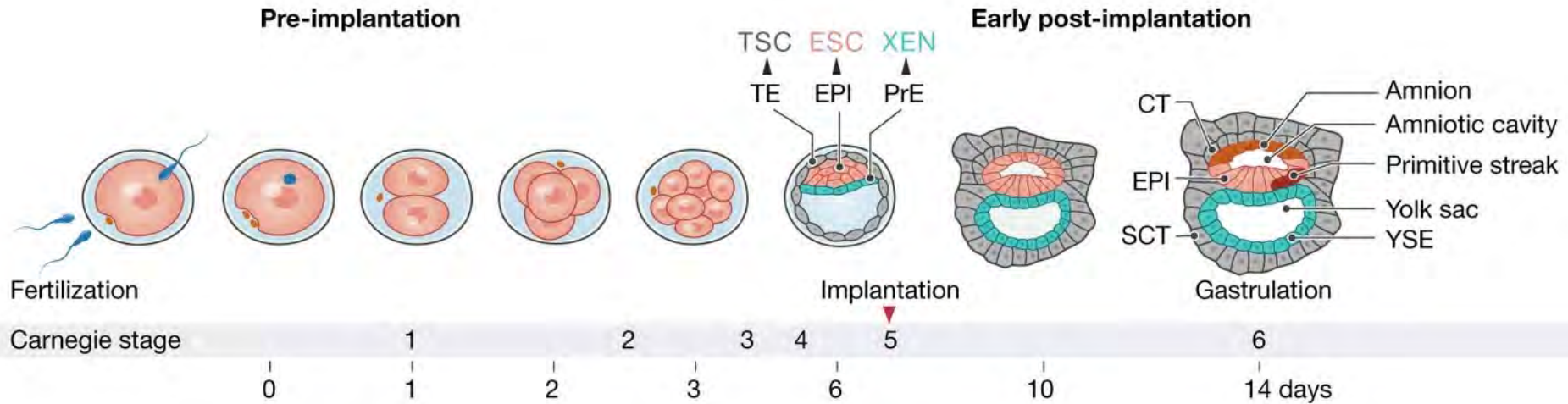
CONVERGENCE

WEDGING



Formation du tube cardiaque

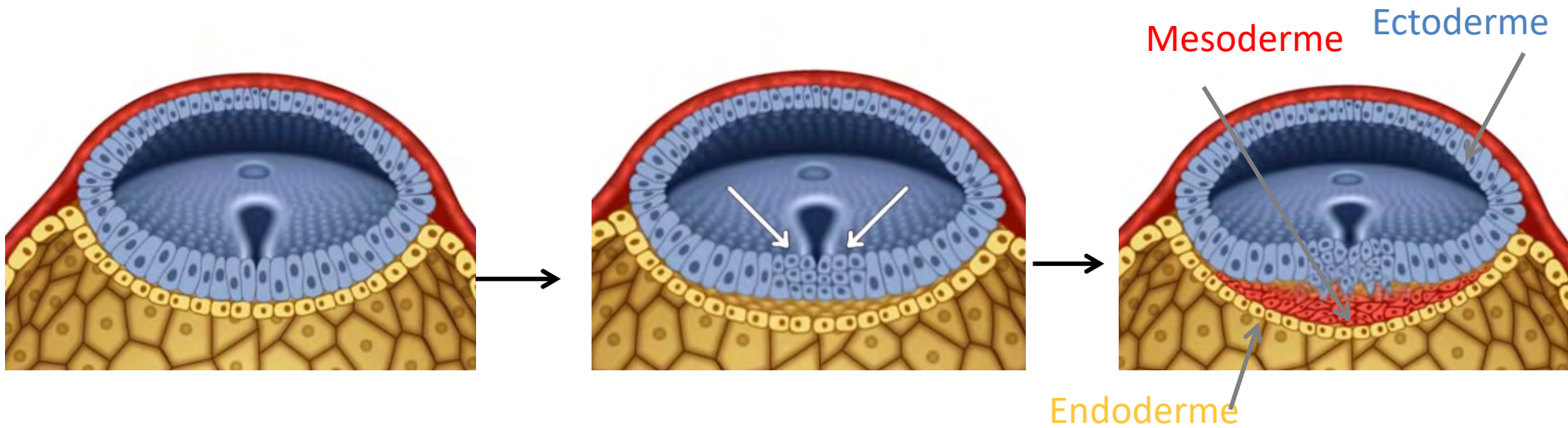
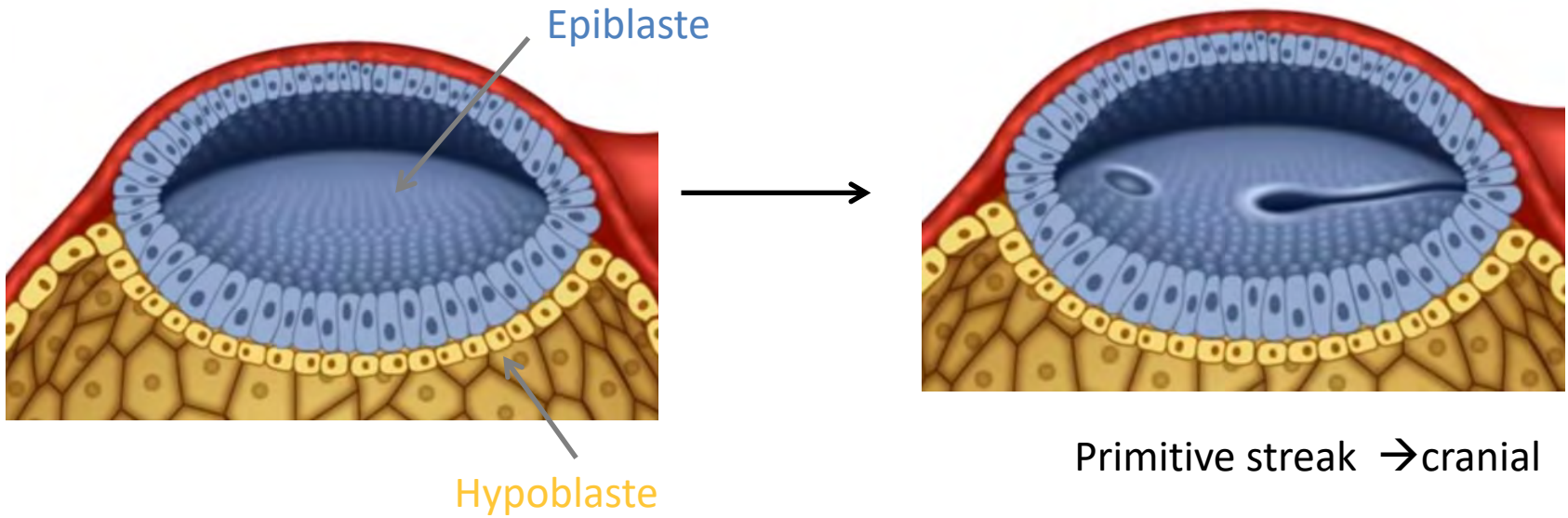
Origine des précurseurs cardiaques



Haniffa et Al 2021

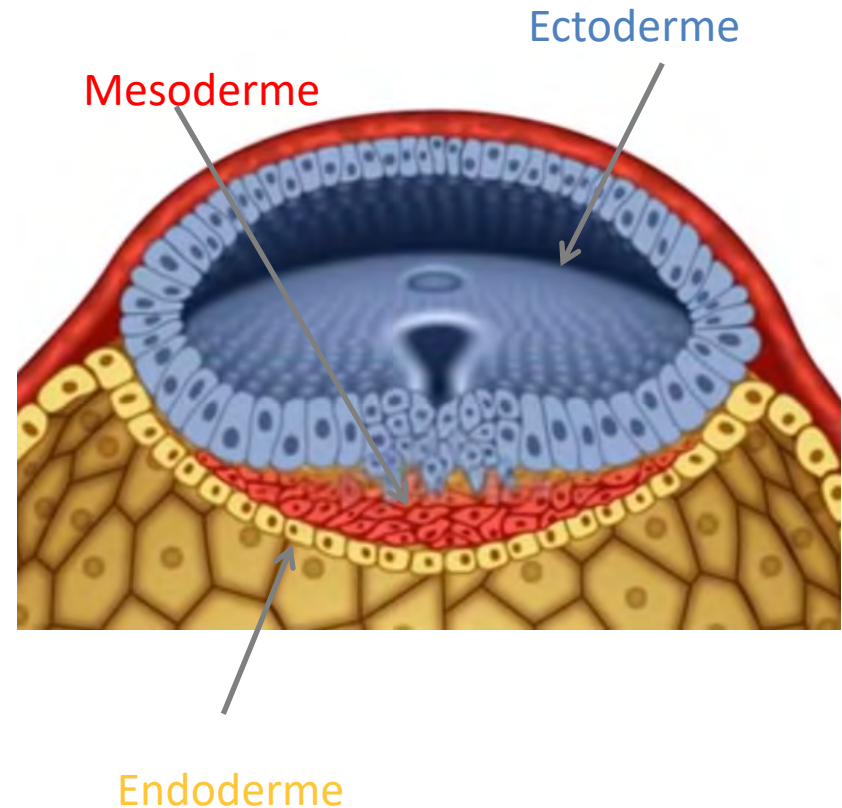
- Fin de la 2ème semaine de vie intra-utérine:
 - embryon = deux populations cellulaires
 - épiblaste et hypoblaste : de chaque côté de la ligne primitive

Origine des precurseurs cardiaques : gastrulation



Origine des précurseurs cardiaques : gastrulation

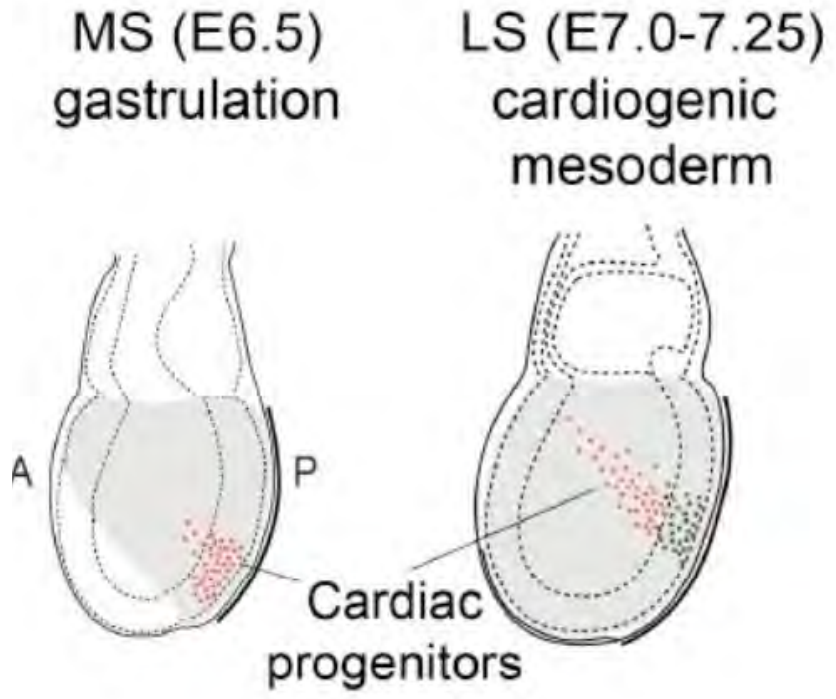
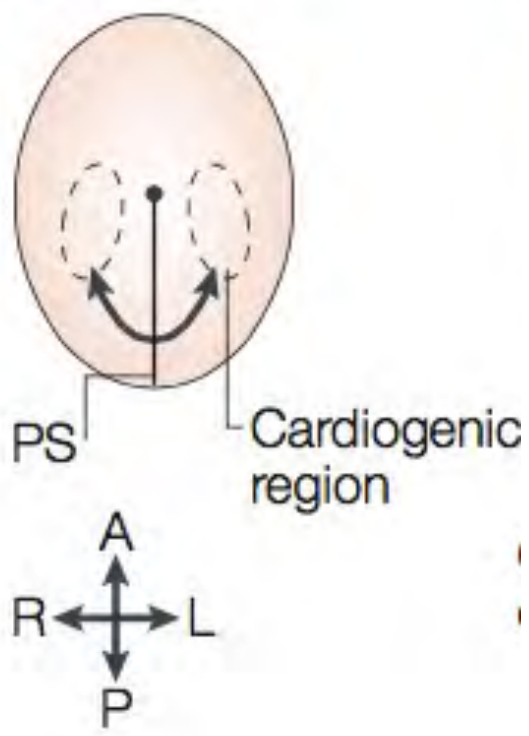
- Le cœur dérive de mésoderme latéral (lateral plate mesoderm)
- Les axes embryonnaires sont déjà pré-établis en particulier l'axe droit-gauche (latéralisation)
- Les cellules du mésoderme vont se différencier en cellules cardiaques en réponse à des **signaux d'induction** venant de l'endoderme (BMP)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



Movie S2a

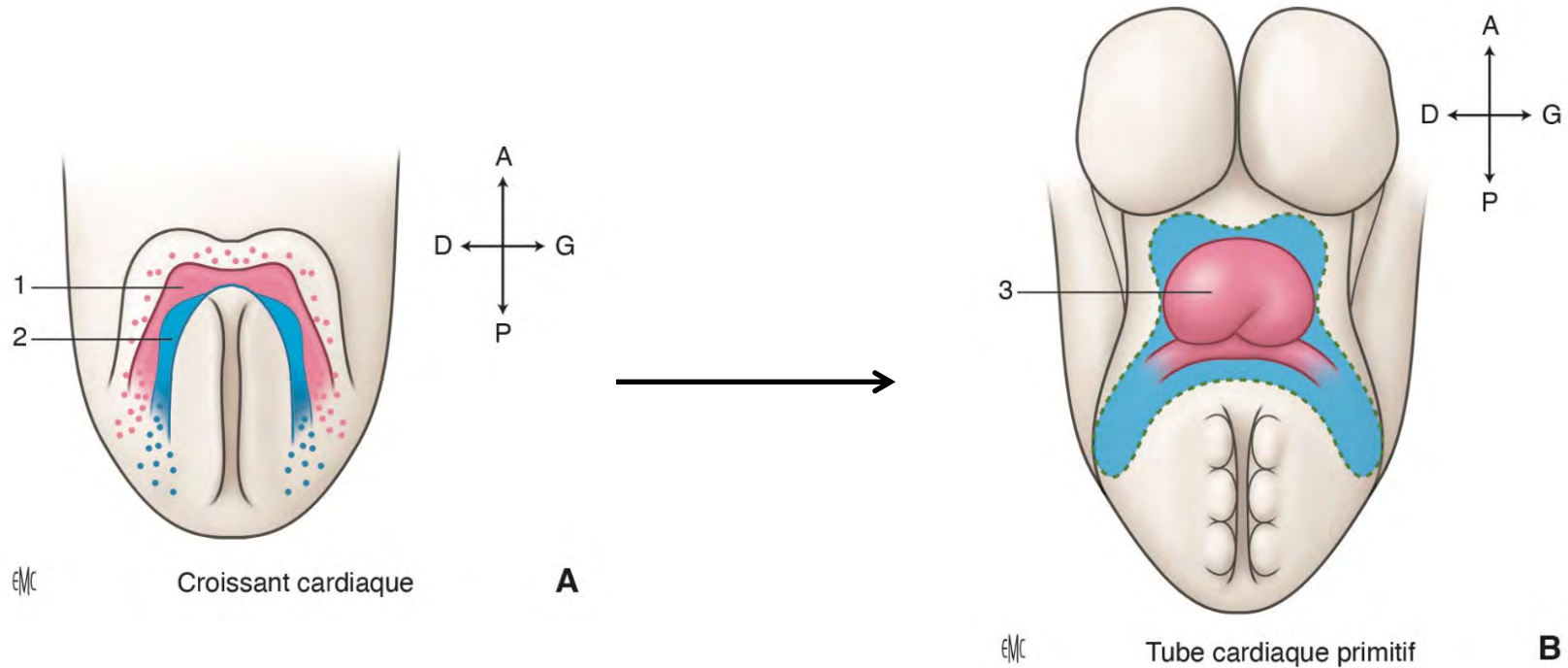
In toto live imaging of mouse development
from gastrulation to early organogenesis

Origine des précurseurs cardiaques : plaque cardiogénique



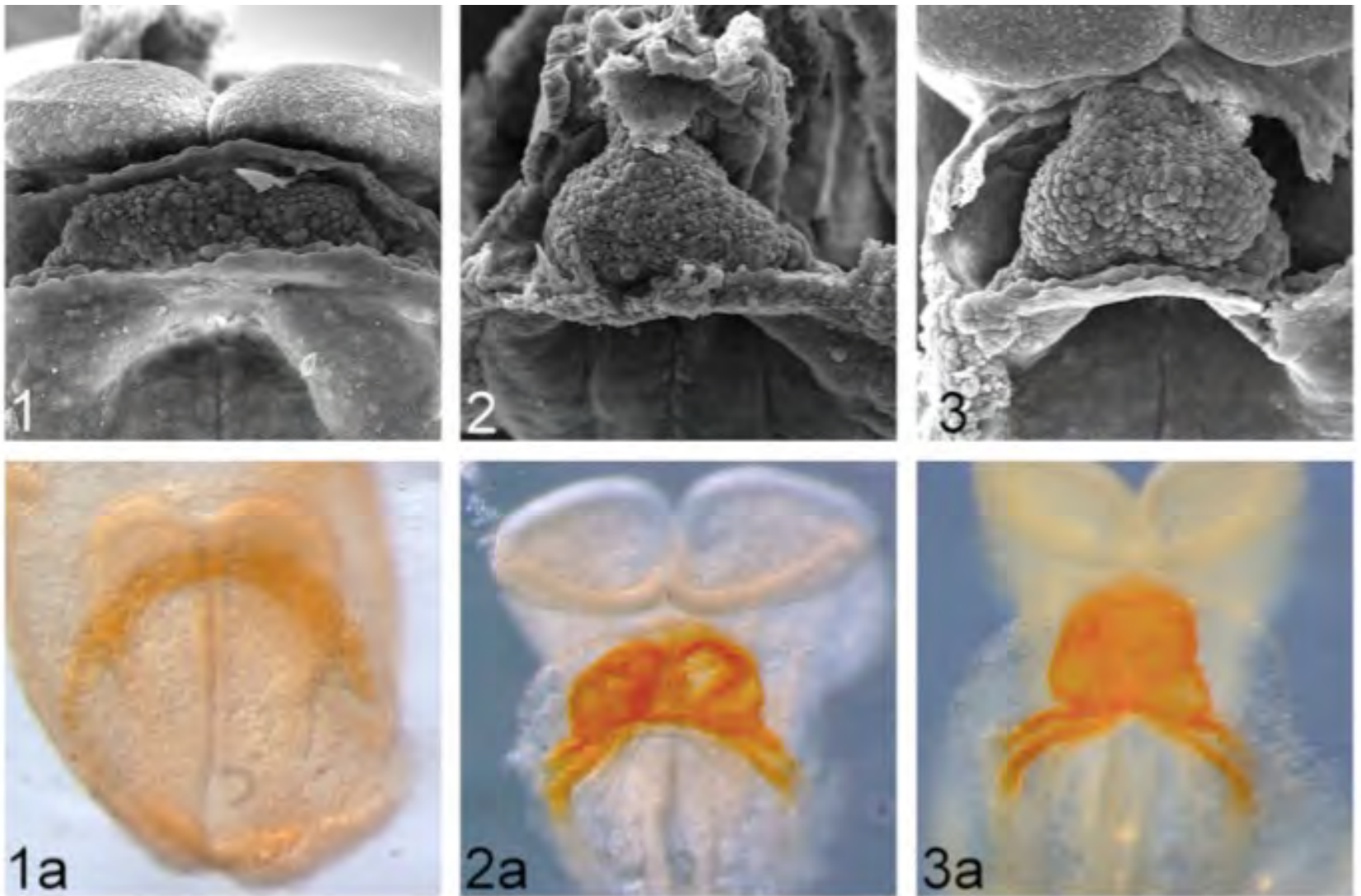
Les cellules précurseurs du coeur vont migrer vers la partie céphalique de l'embryon : **plaque cardiogénique**

Précurseurs cardiaques : le champ cardiaque et le tube cardiaque

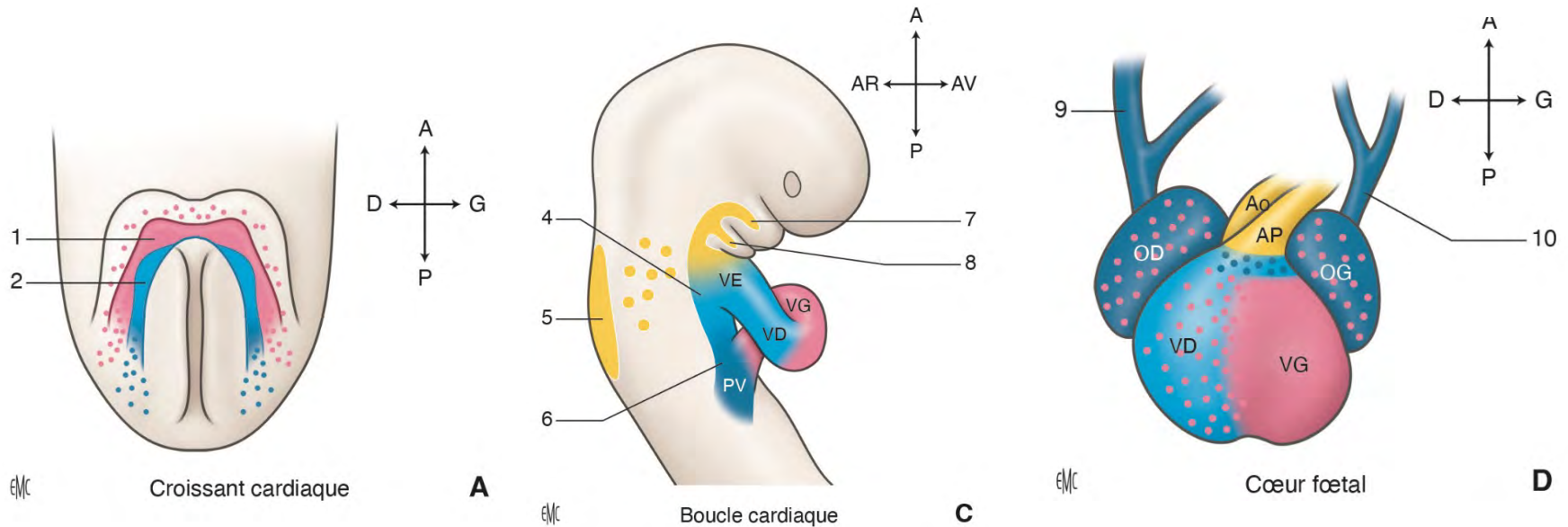


- migration antérieure puis fusion des deux tubes cardiaques → **tube cardiaque primitif**
- **Champ cardiaque** : progéniteurs du coeur

Précurseurs cardiaques : le champ cardiaque et le tube cardiaque



Précurseurs cardiaques : le champ cardiaque et le tube cardiaque

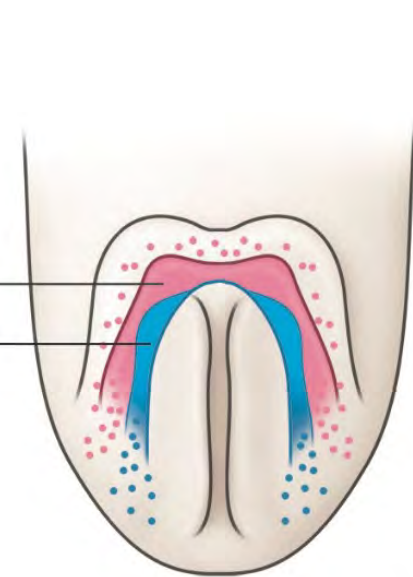


- **Champ cardiaque** : dès le stade de la plaque cardiogénique
 - 1^{er} champ cardiaque -> tube cardiaque primitif -> VG
 - 2nd champ cardiaque ->
 - Postérieur: pole veineux-> oreillette, septation AV, vp, veine cardinales
 - Antérieur: pole artériel -> ventricule droit voie d'éjection
- **Formation du tube cardiaque** : migration vers la ligne médiane, partie dorsale du tube cardiaque primitif
- **Loop** : migration aux 2 extrémités du tube cardiaque primitif

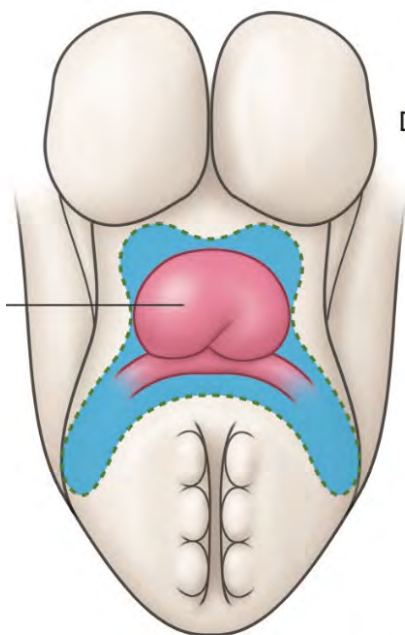
Champs cardiaques

- **Premier champ cardiaque** = tube cardiaque primitif : ventricule gauche
- **Second champ cardiaque (SHF) (Kelly R, 2001)**
 - Pôle veineux : oreillettes, septation atrioventriculaire, veines pulmonaires, veines systemique
 - Champ cardiaque antérieur: Pôle artériel : ventricule droit, voie d'éjection
- Cellules impliquées dans la formation du cœur différentes du champs cardiaque
- **Cellules de la crête neurale** : Voie d'éjection, cellules musculaires lisses des gros vaisseaux (arcs aortiques)
- **Cellules de l'épicarde**: Coronaires, valves AV, voies de conduction

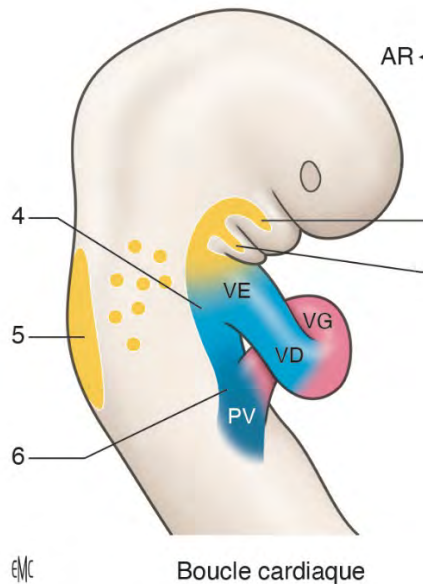
Précurseurs cardiaques : les différentes populations cellulaires



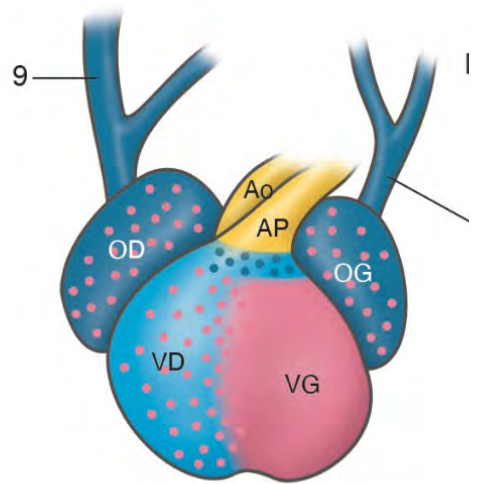
Plaque cardiogénique



Tube cardiaque primitif



Early looping J23



Cœur définitif

- Video RNA scope

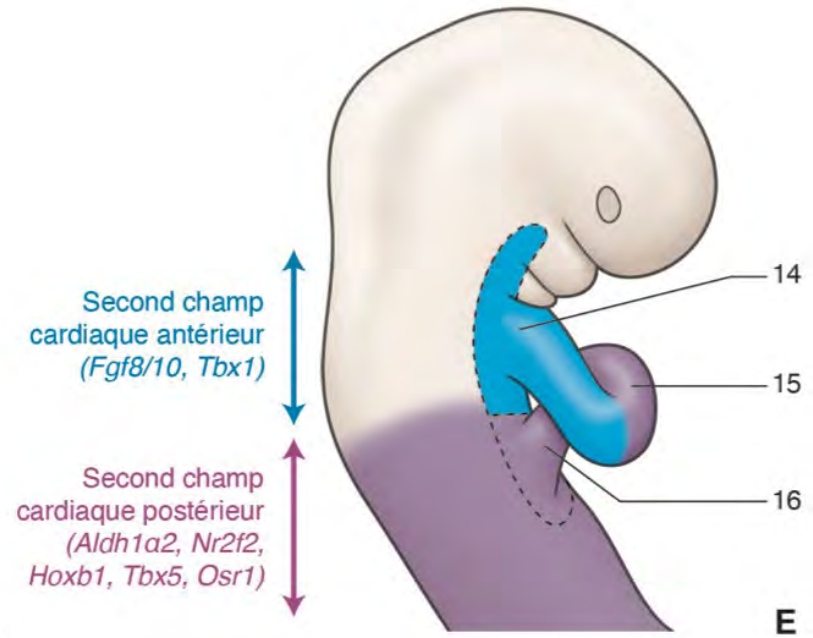
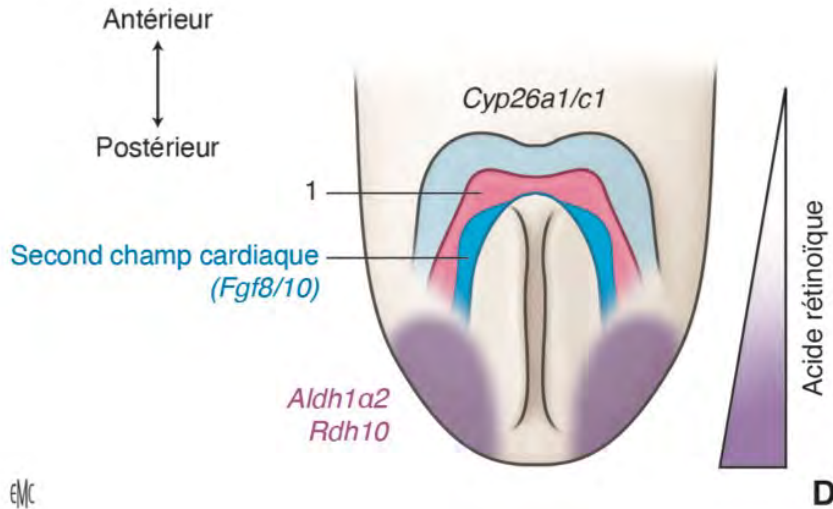


Les principaux gènes du développement cardiaque

- Voie droite- gauche : *Dnah5*, (*Nodal*), *Pitx2*
- Axe antéro-postérieur : *FGF8*, *Tbx5*, *Cyp26*
→ Acide retinoïque (*vitamine A*)
- *Differentiation* : *BMP/ Isl1*
- Spécification cardiaque ***Nkx-2.5*** : le seul gène exprimé dans les cellules précardiaques de tous les vertébrés (*Mef2c/Gata4...*)

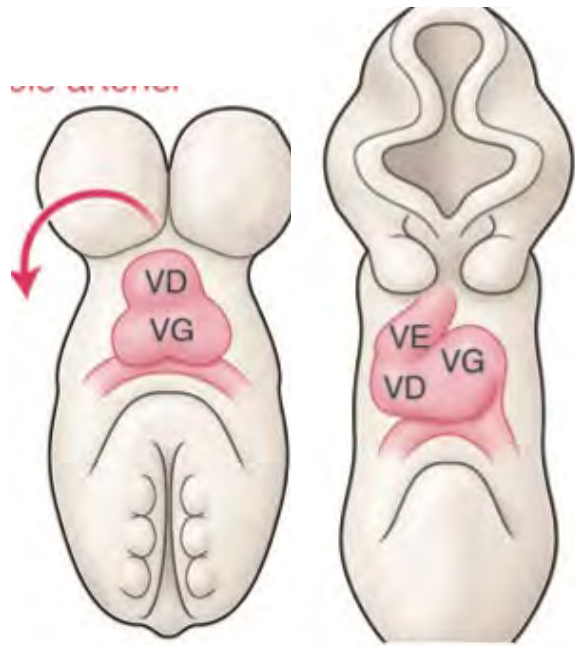
Les principaux gènes du développement cardiaque

Axe antéro-postérieur

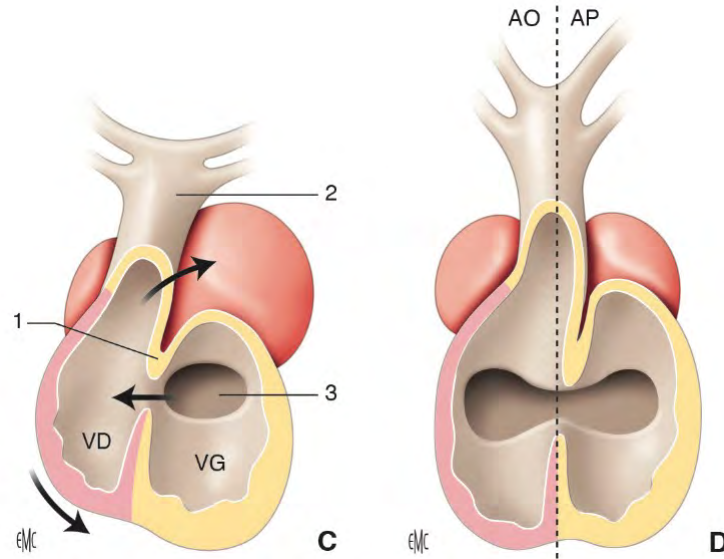


Axe antéro-postérieur : *FGF8*, *Tbx5*, *Cyp26*. → Acide rétinolique (vitamine A)

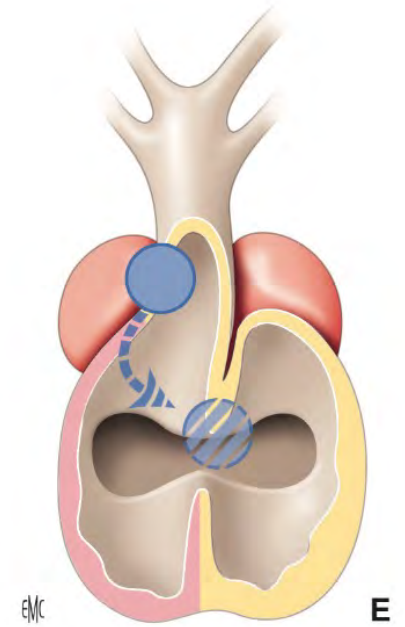
Formation du cœur : 3 étapes fondamentales



LOOPING



CONVERGENCE

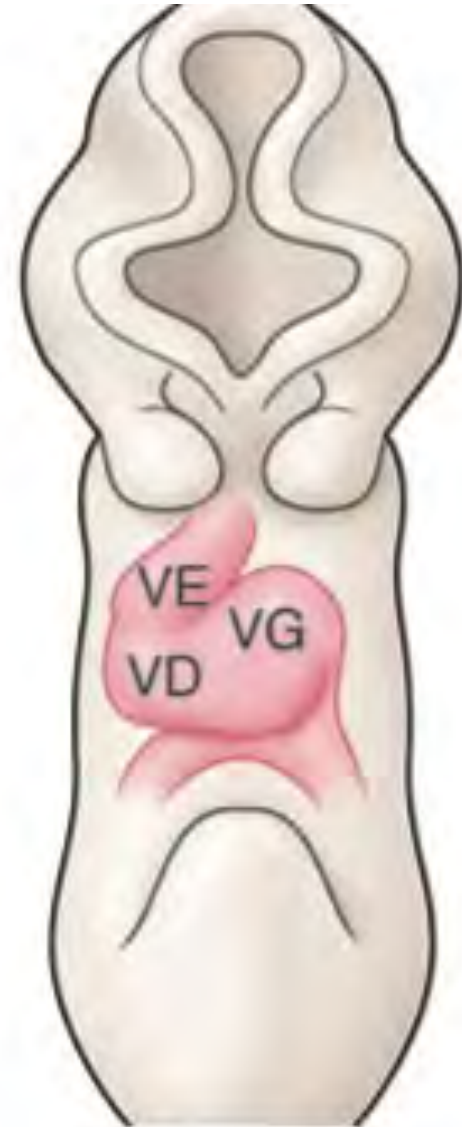
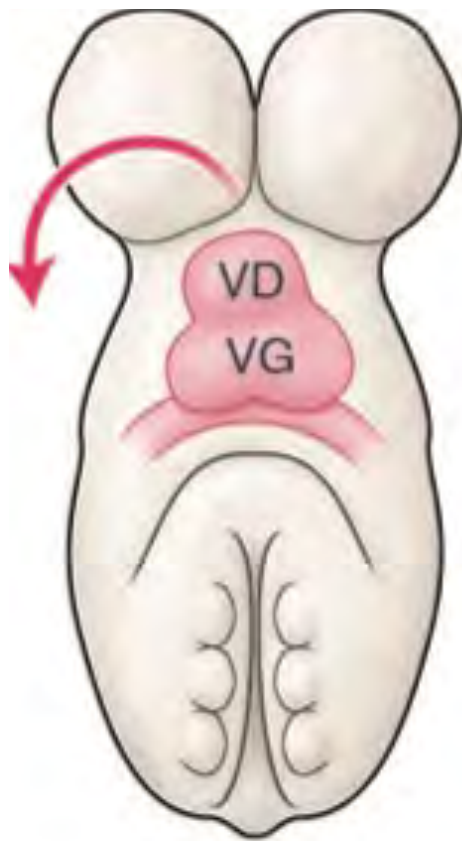


WEDGING

La LOOP

Mise en place de l'axe droite-gauche

La LOOP : alignement des chambres cardiaques



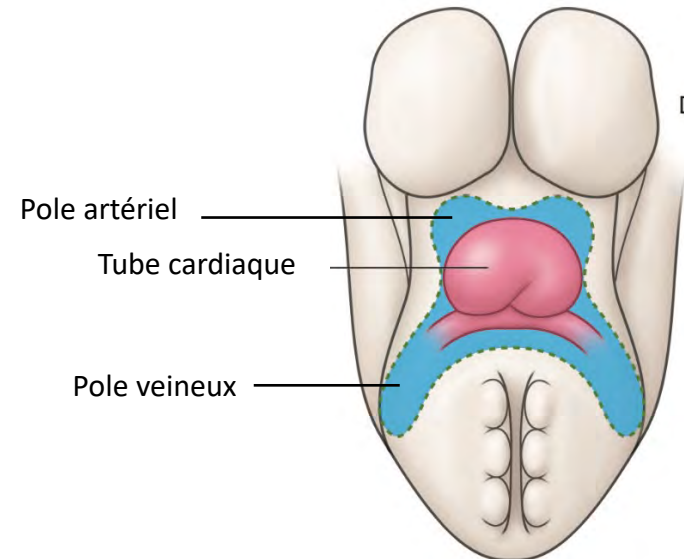
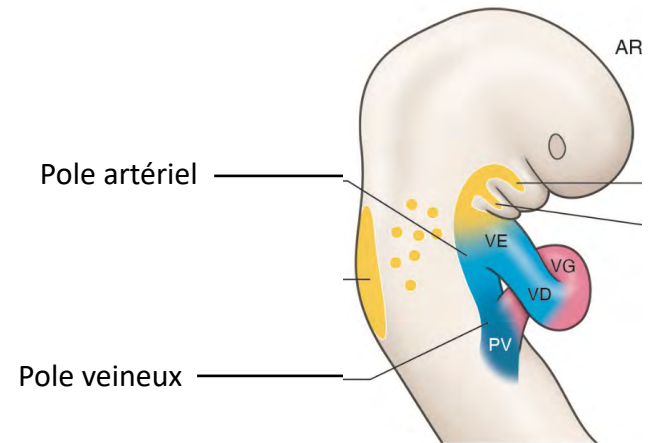
La D LOOP : alignement des chambres cardiaque



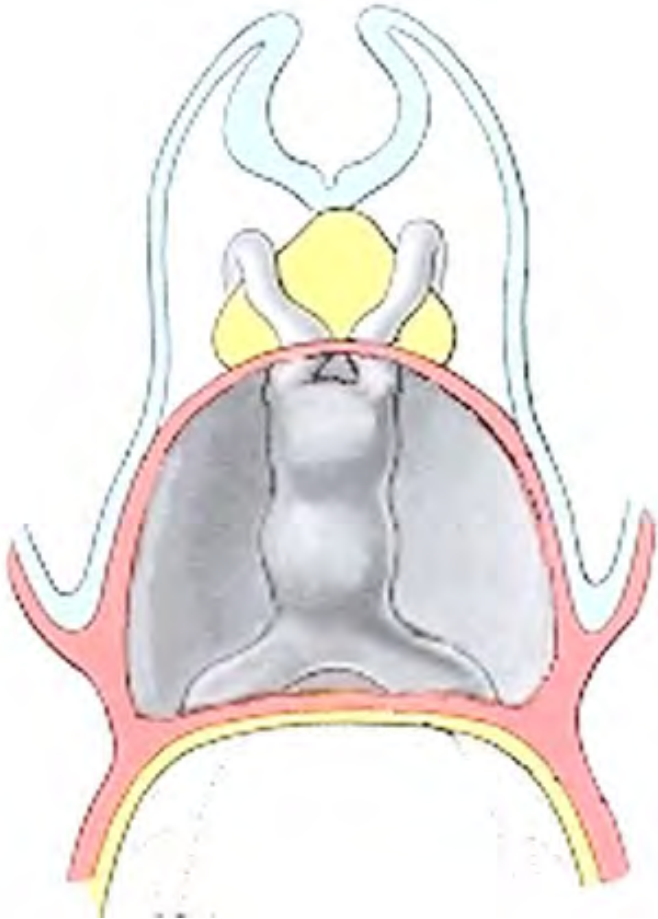
Schleich et Al
2013

La LOOP : alignement des chambre cardiaque

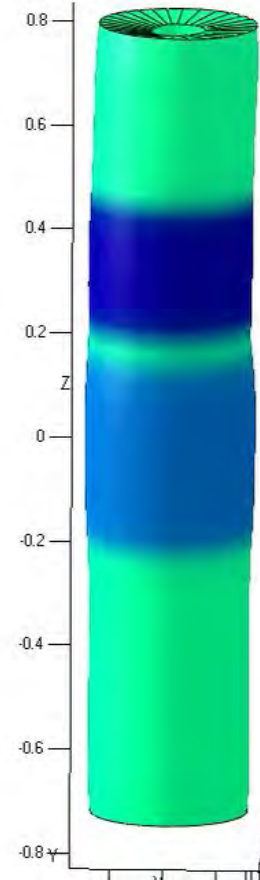
- le tube cardiaque primitif est connecté
 - Extrémité crâniale -> **pole artériel** (arcs pharyngés)
 - Extrémité caudale → **pole veineux** par le mésocarde dorsal (point d'entrée des veines cardinales et des veines pulmonaires)
- Le tube cardiaque grandit par ajout de progéniteurs situé dorsalement (champ cardiaque) aux 2 poles



La LOOP : alignement des chambre cardiaque

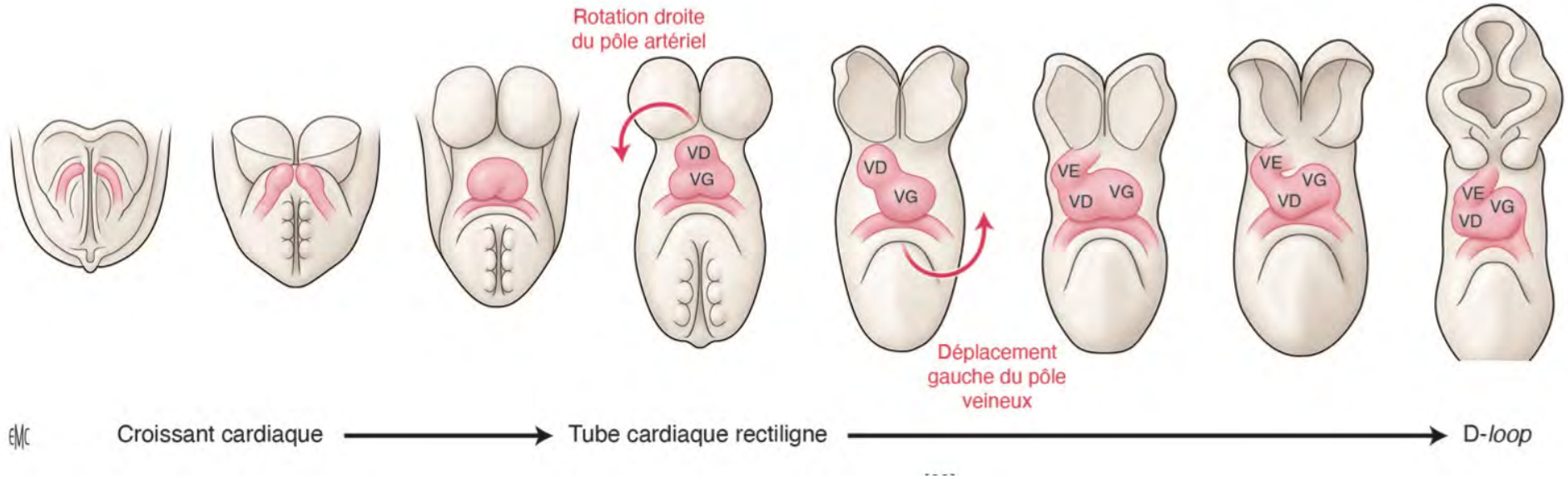


Arterial pole



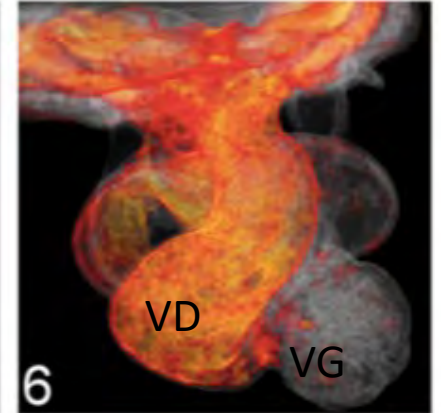
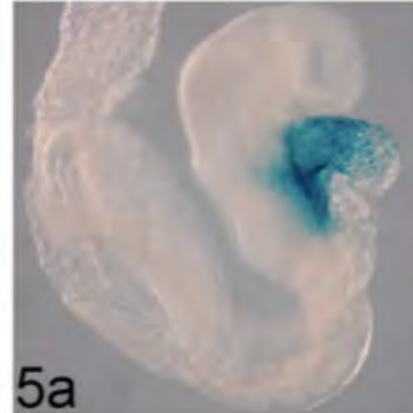
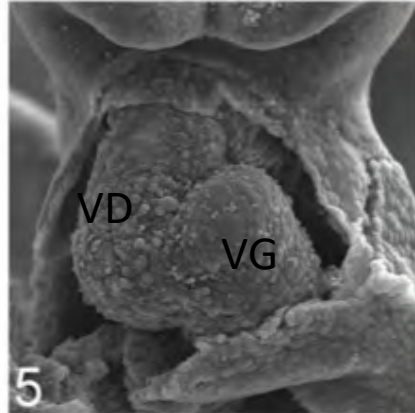
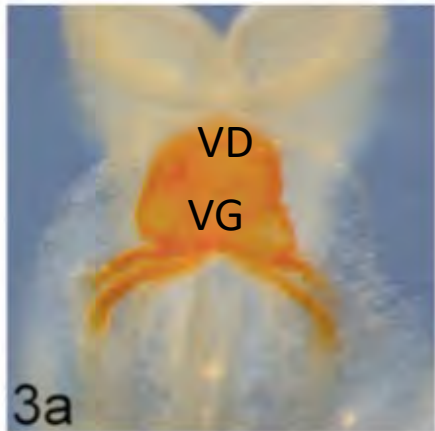
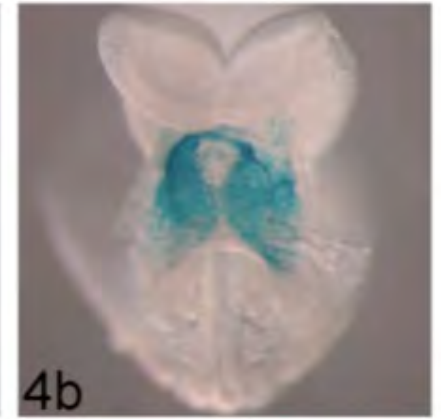
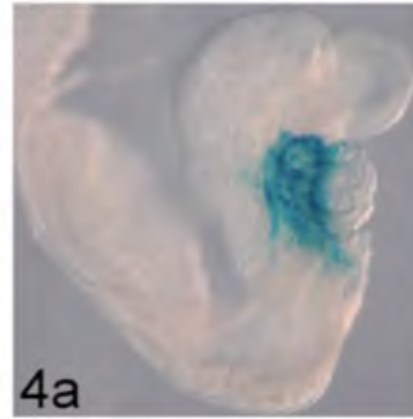
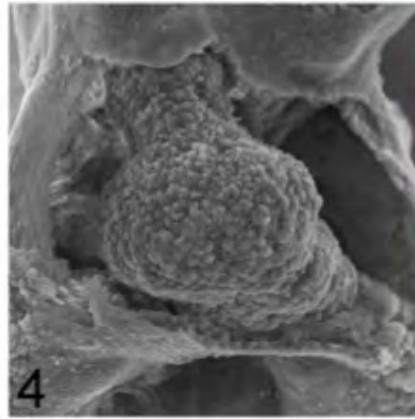
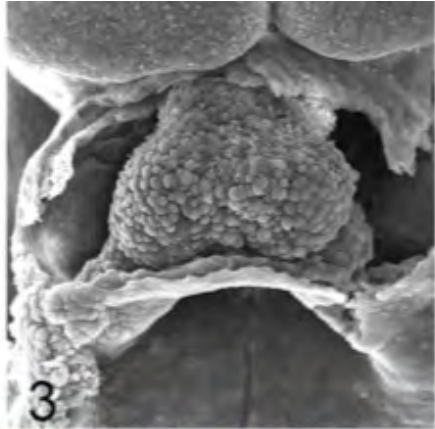
Venous pole

La LOOP : alignement des chambres cardiaque

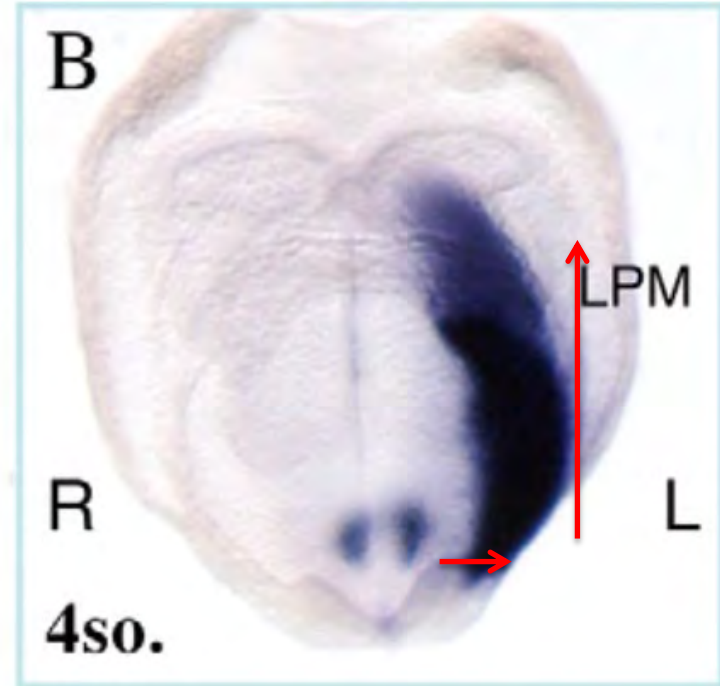
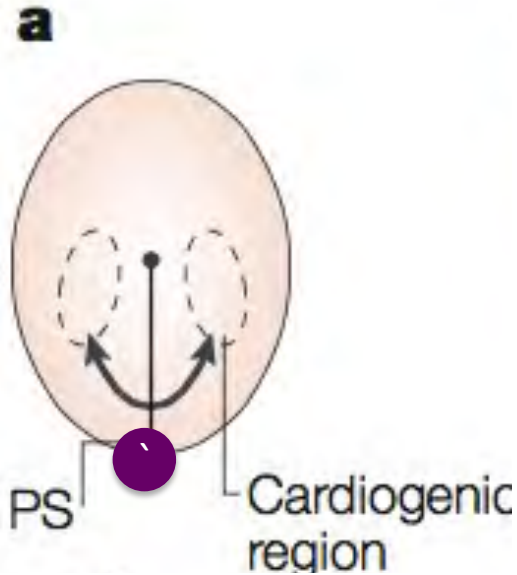


Le ventricule droit primitif est au dessus du ventricule gauche avant le looping

La LOOP : alignement des chambres cardiaque



La LOOP : Introduction de l'axe droite-G

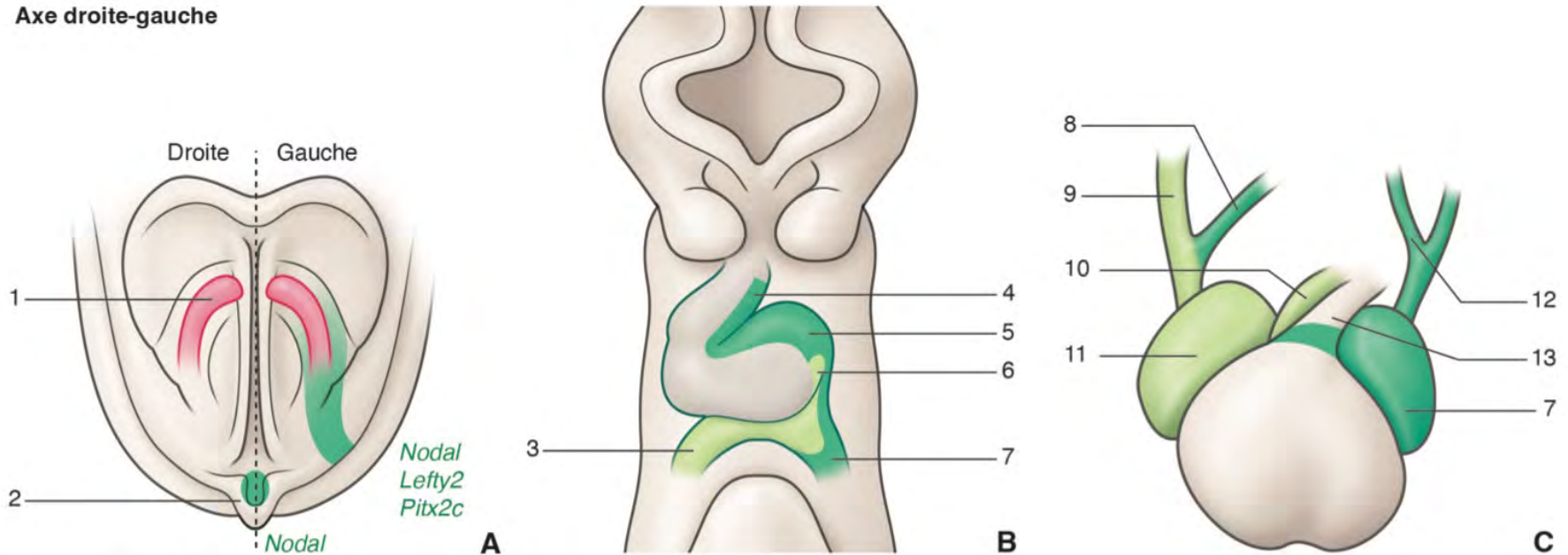


- Le nœud primitif

- Cils vibratiles
- rotation : gènes LRD (left-right dynein : souris), DNAH5 (humain)
- courant de flux extra-cellulaire asymétrique (*nodal flow*)

La LOOP : Introduction de l'axe droite-G

Axe droite-gauche

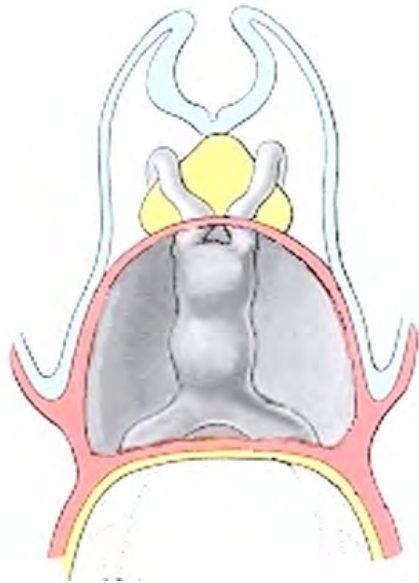


Desgrange et al, 2020

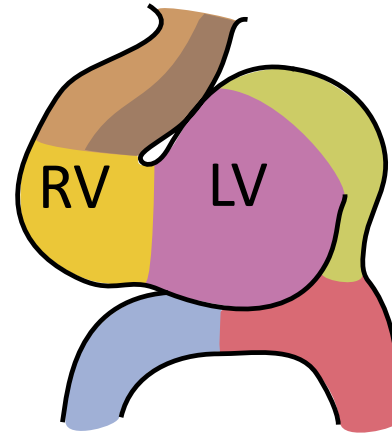
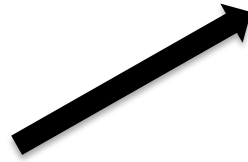
Bernheim et Houyel 2023

- L'information de position gauche est transmise dans les cellules du champs cardiaque qui vont s'incorporer progressivement dans le cœur primitif

La LOOP : Introduction de l'axe droite-G



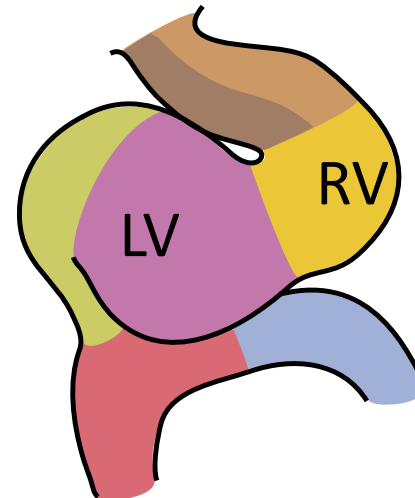
D-LOOP



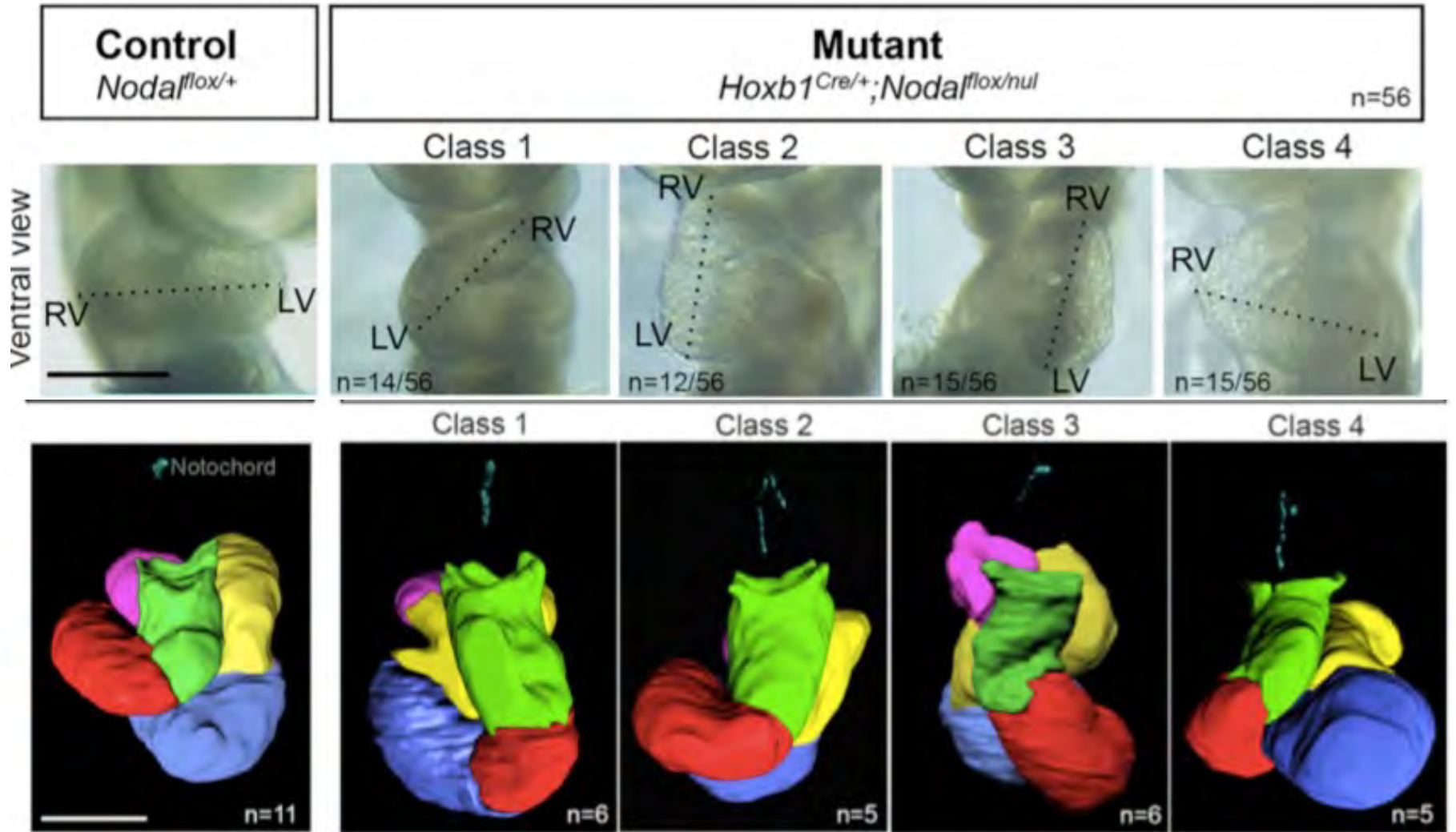
Normal looping



L-LOOP



La LOOP : Anomalies du looping



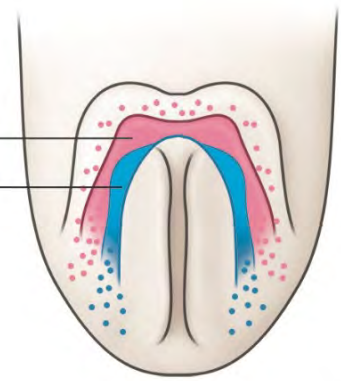
- Si l'information gauche/droite n'est pas transmise -> Anomalie du Looping

Anomalie de la LOOP : Anomalie de situs – Heterotaxie ++

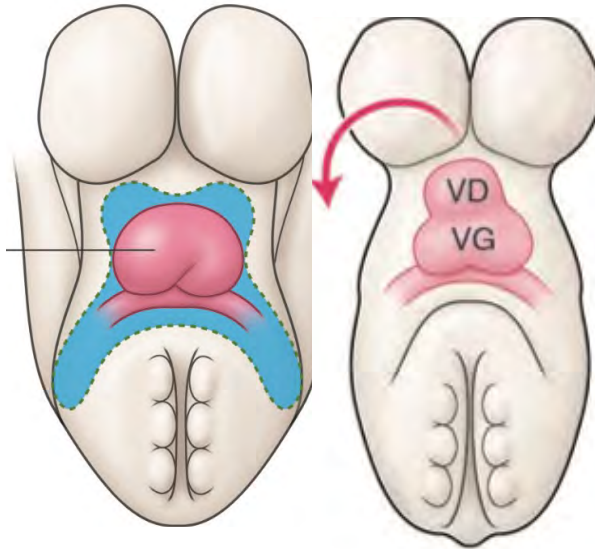
- Inversion : **Situs inversus totalis**
 - isolé
 - Ciliopathies ++
- Randomisation globale : **Hétérotaxies** – (isomérismes, concept remis en cause)
- Randomisation partielle :
 - Double discordance (S;L;L)
 - Discordances intersegmentaires
 - Transposition des gros vaisseaux (S;L;L)

= Anomalies de la latéralité

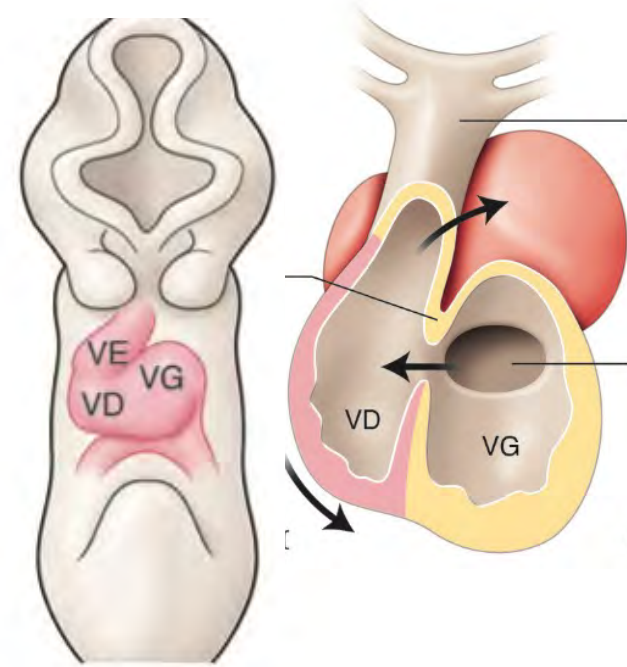
Résumé: Formation précoce du coeur



Plaque
cardiogénique



Tube cardiaque primitif



Early looping

Le cœur apres le looping : boucle immature



VD

VG

Voie d'éjection

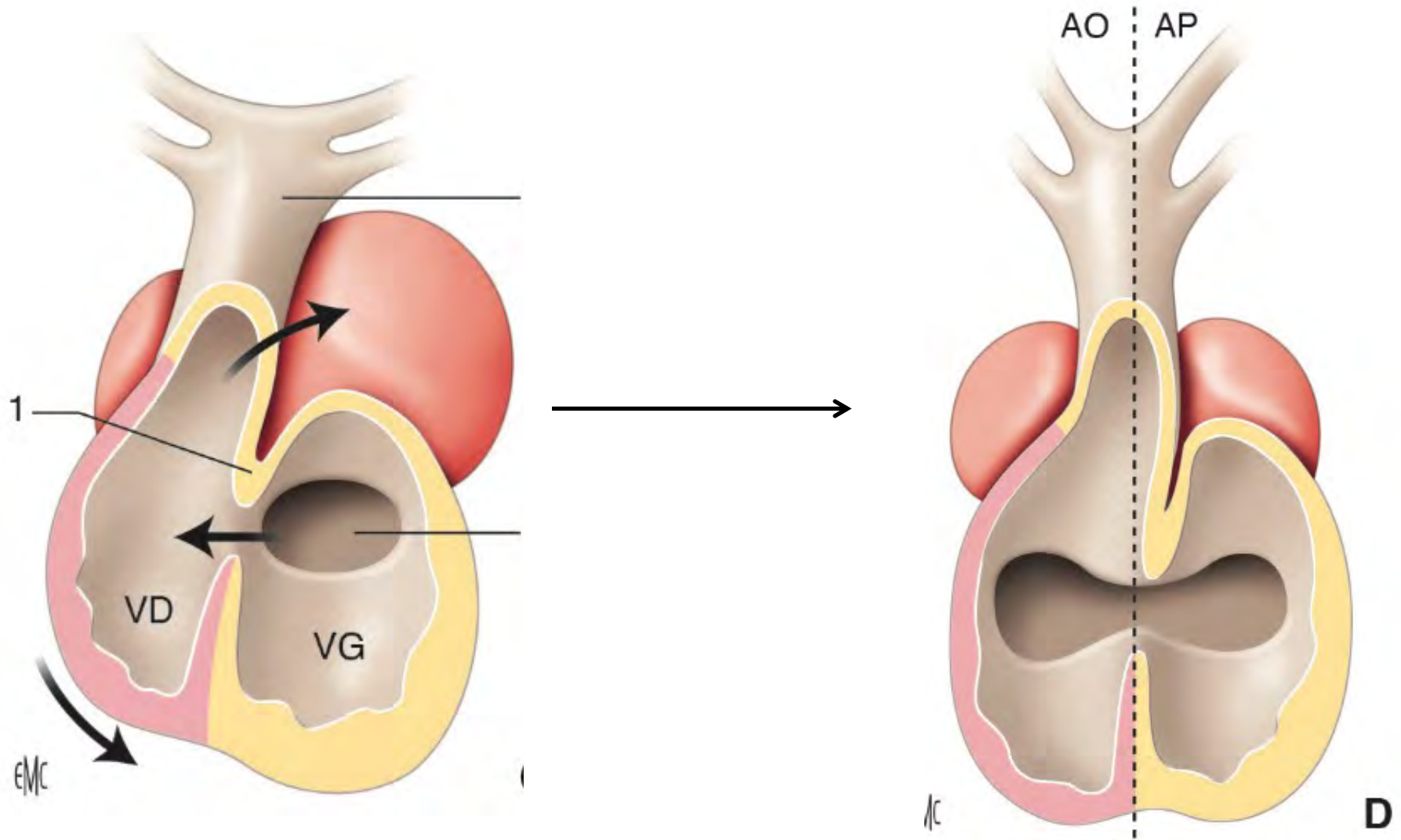
OD

OG + canal
atrioventriculaire

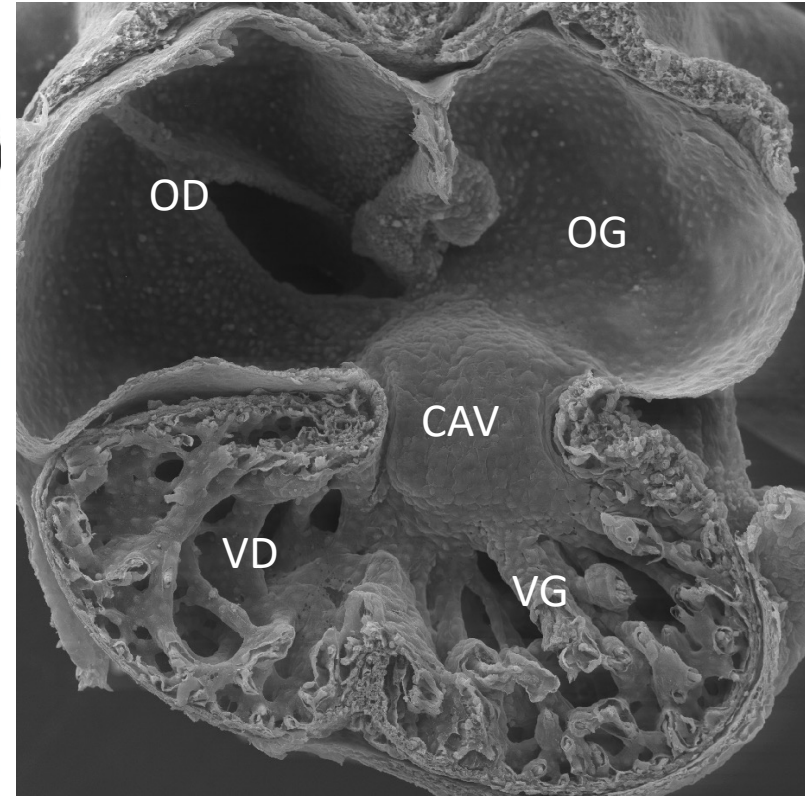
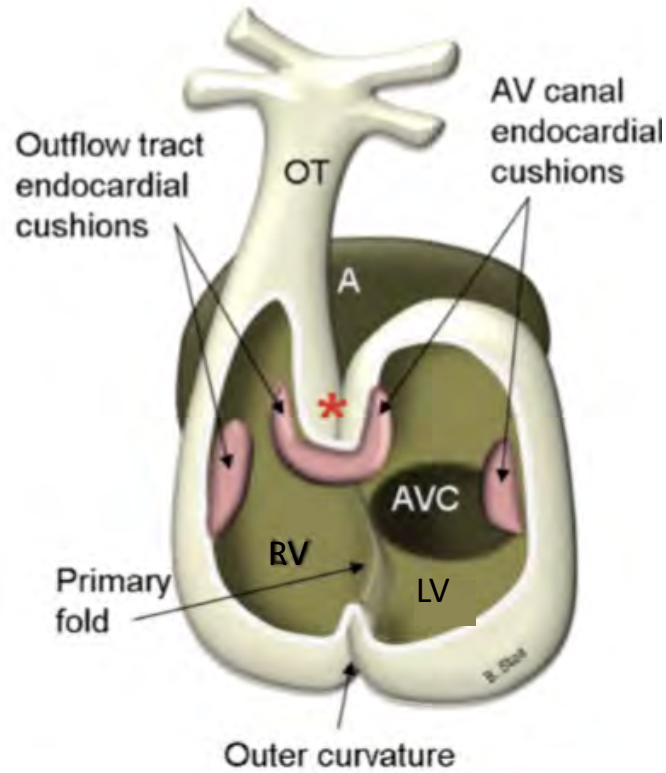
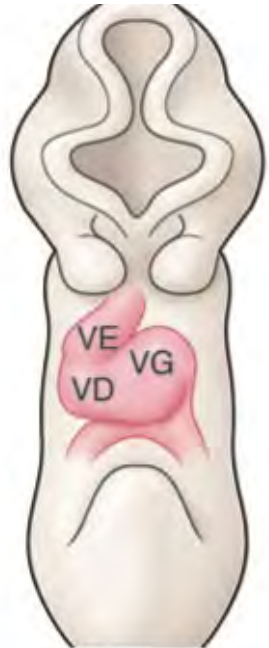
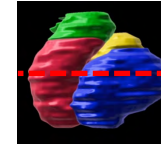
LA CONVERGENCE

Déplacements morphologiques

LA CONVERGENCE

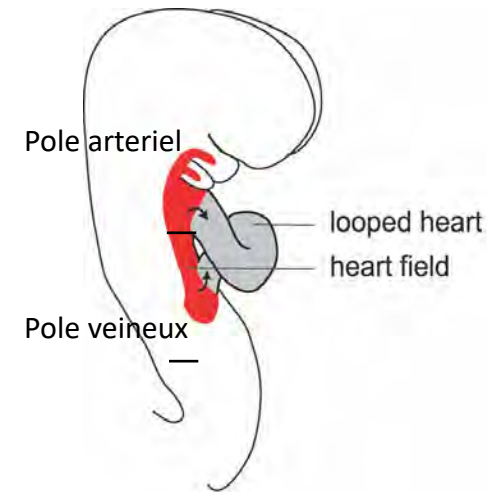


Le cœur après le looping (J23)



Convergence : segments cardiaques

- Le tube cardiaque grandit par ajout de progéniteurs situé dorsalement (champ cardiaque) aux 2 poles (vx et artériels)



- Spécification des segments : oreillettes et ventricules

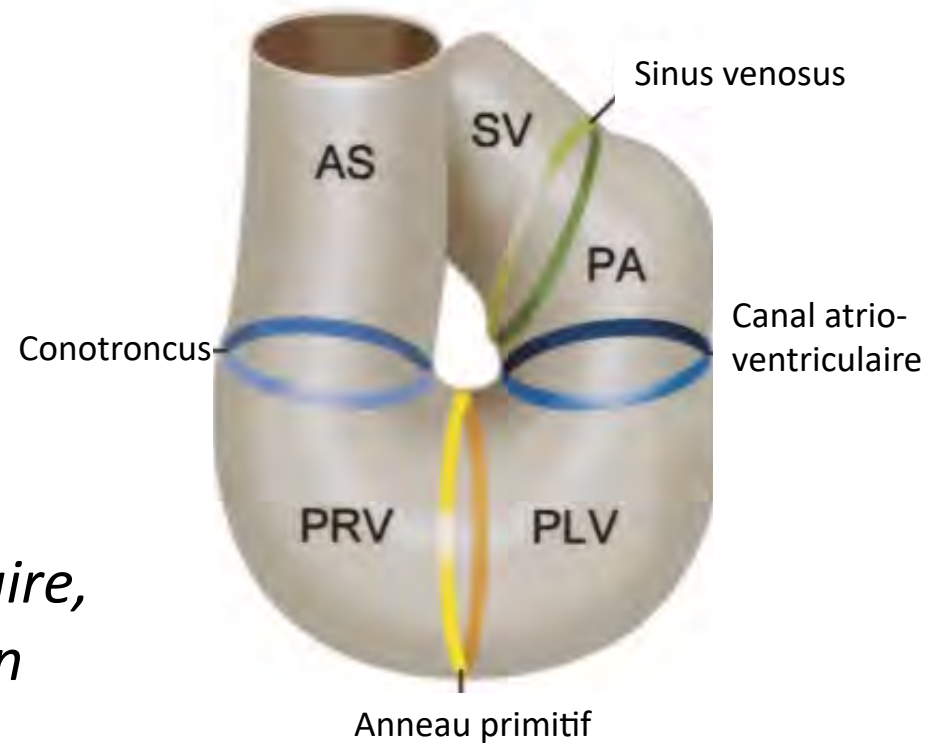
- axe antéropostérieur
- droite-gauche



Convergence : zone de transition

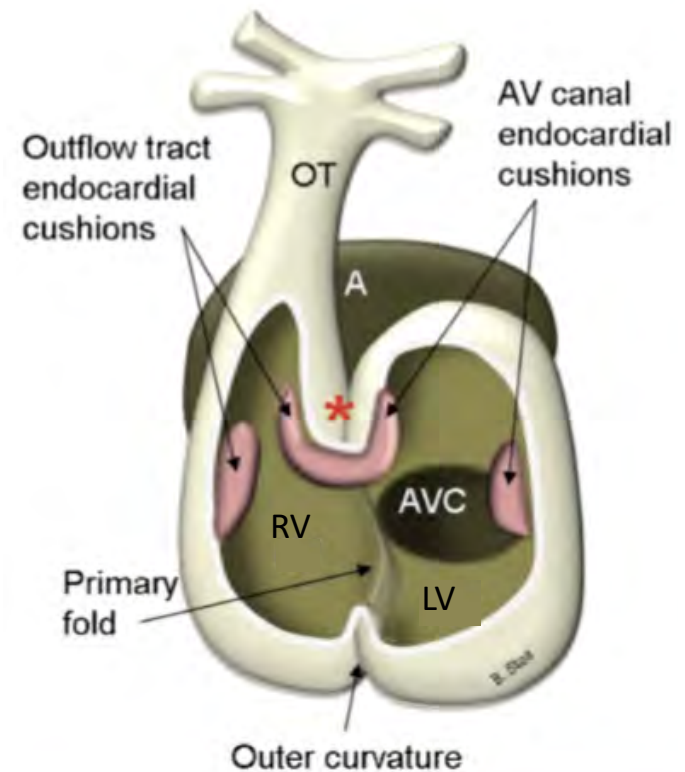
4 zones de transition

- canal atrio-ventriculaire
(futures VAV)
- Conotruncus
(futures Vao et Vpulm)
- Sinus venosus
- Anneau primitif
(Futurs: Septum interventriculaire, Tissus de conduction; Connexion OD-VD)



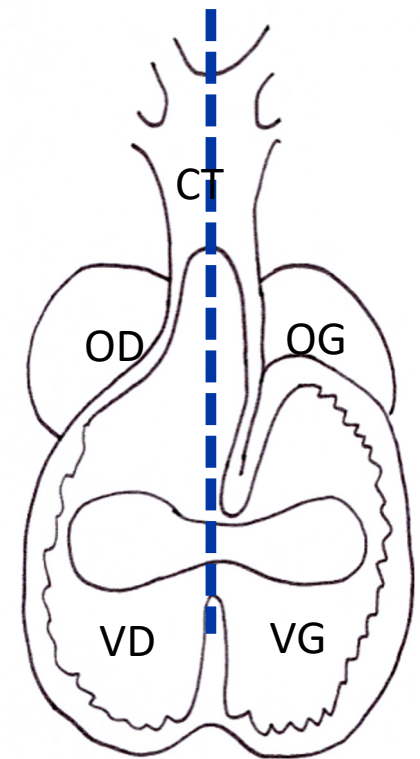
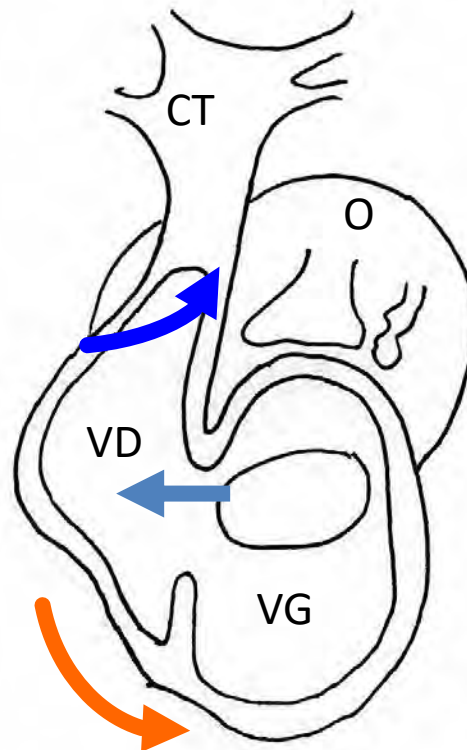
Convergence : zone de transition

- 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



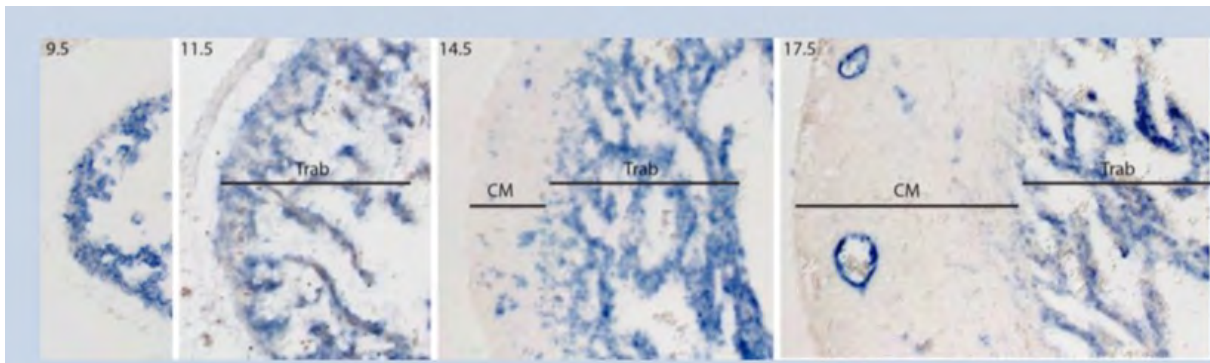
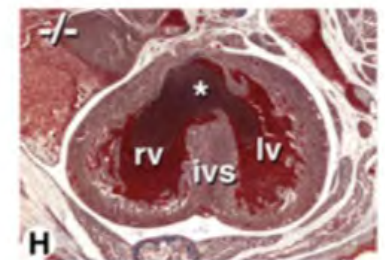
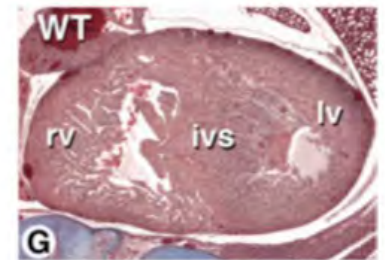
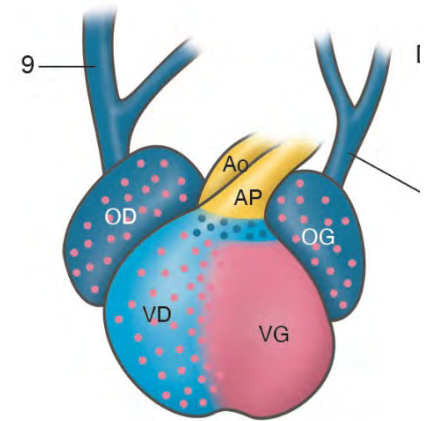
Convergence: série de déplacements avec alignement des chambres

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



Convergence : Croissance des ventricules

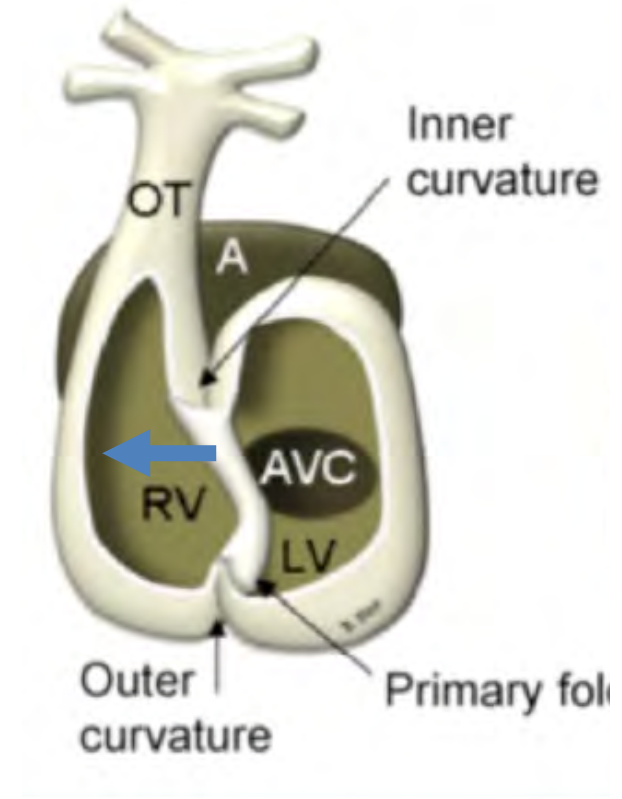
- Croissance très rapide du myocarde ventriculaire et des trabéculations
- Croissance par addition de cellules du champ cardiaque
- Différentiation
 - gène MLC-2V : spécifique aux ventricules
 - Hand2 (d-HAND), Mef2c : VD, Hand1 (Nkx2.5) = VG
 - Voie de l'acide rétinoïque pour la différentiation des cellules musculaire lisses



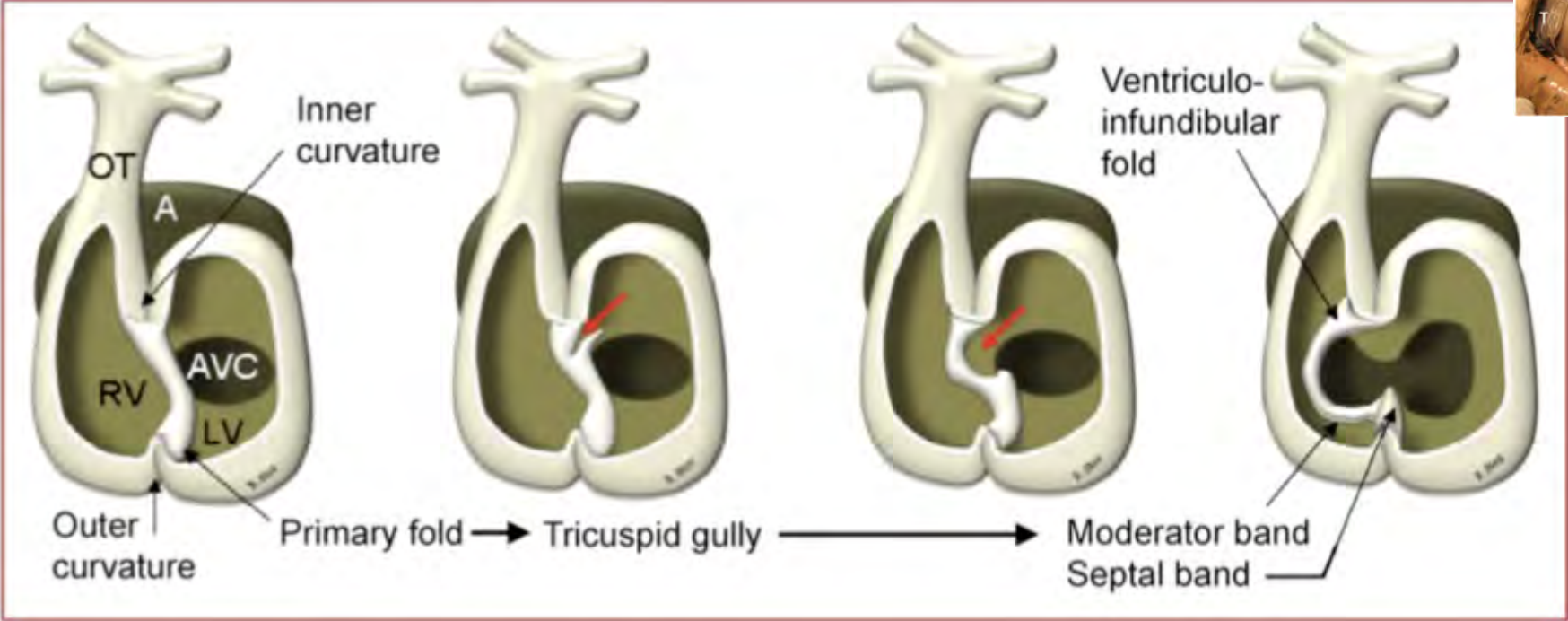
Sylva et Al 2014
Lin et Al 2010

Convergence: Développement de la jonction AV droite

- Après le 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



Convergence: Développement de la jonction AV droite



anneau primitif
(primary fold)



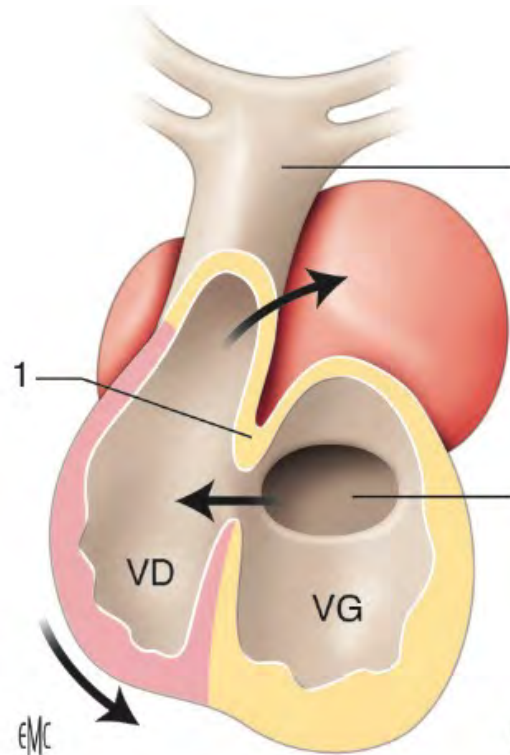
Entonnoir
Tricuspidien
(tricuspid gully)

+

Bande modératrice
Bande septale

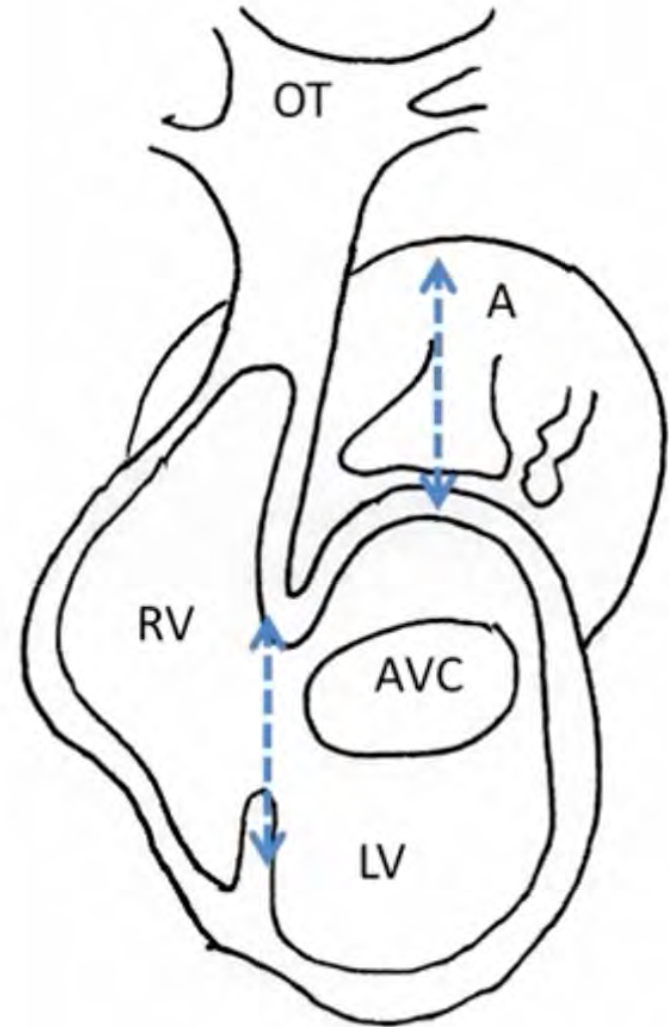
Ventricule unique

- Anomalies de la convergence

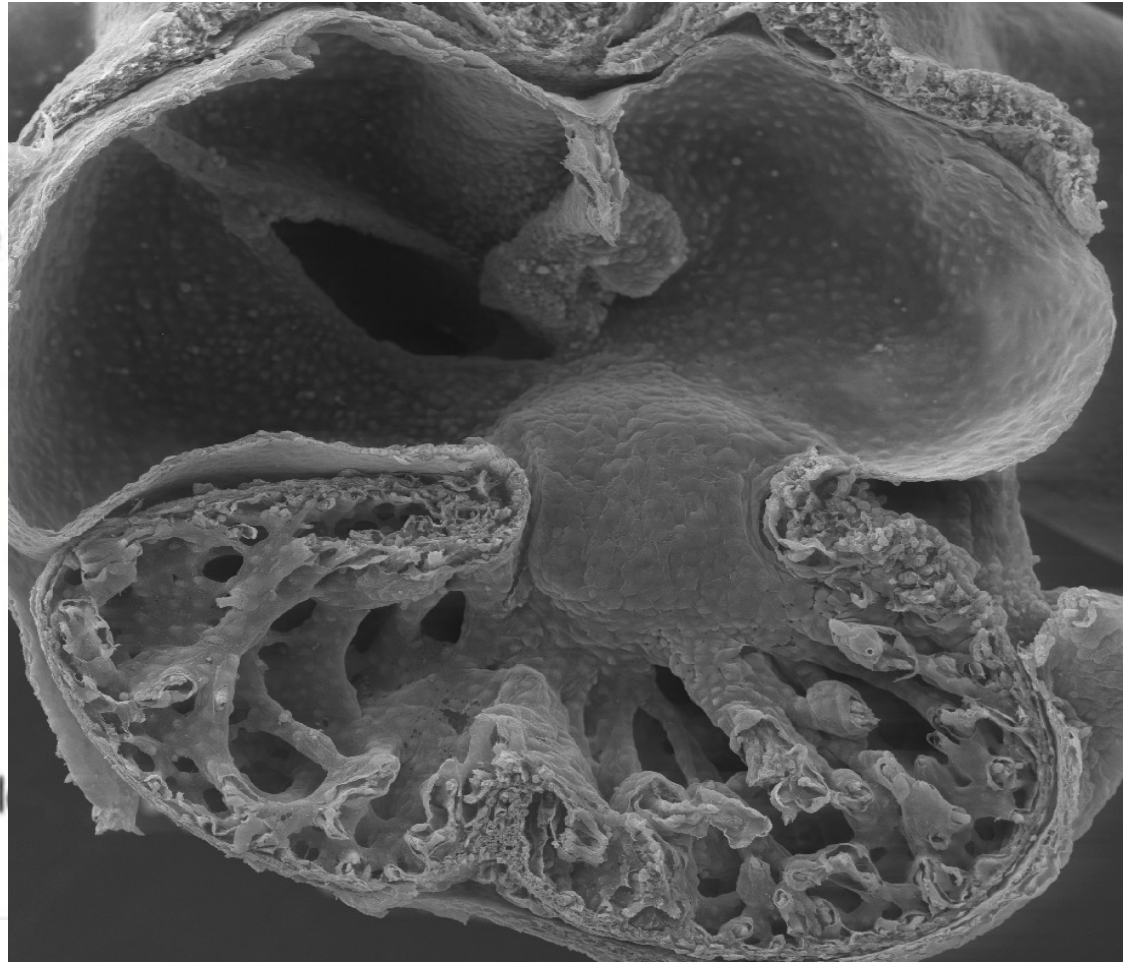
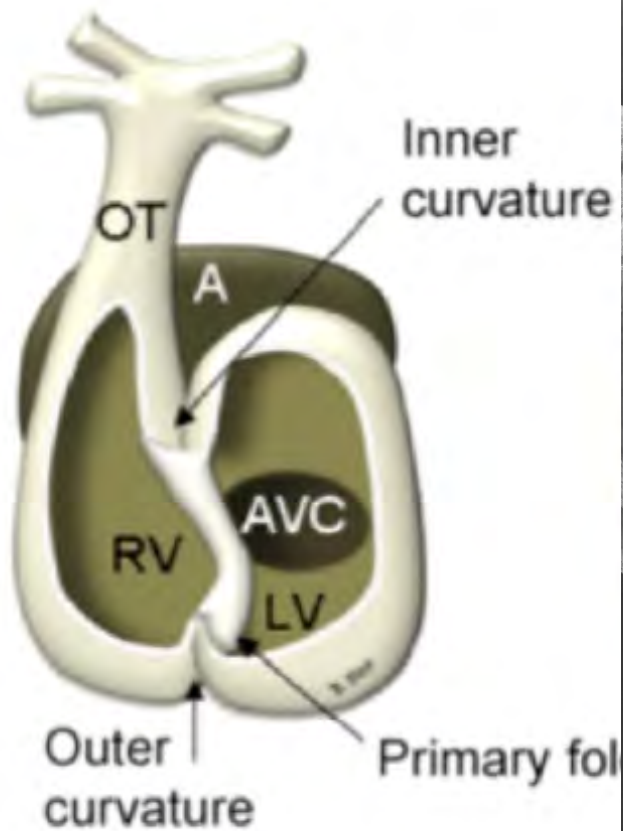


Arret du développement a J23

- VU type Gauche a double entrée
- Malalignement des septas interventriculaire et inter-auriculaire

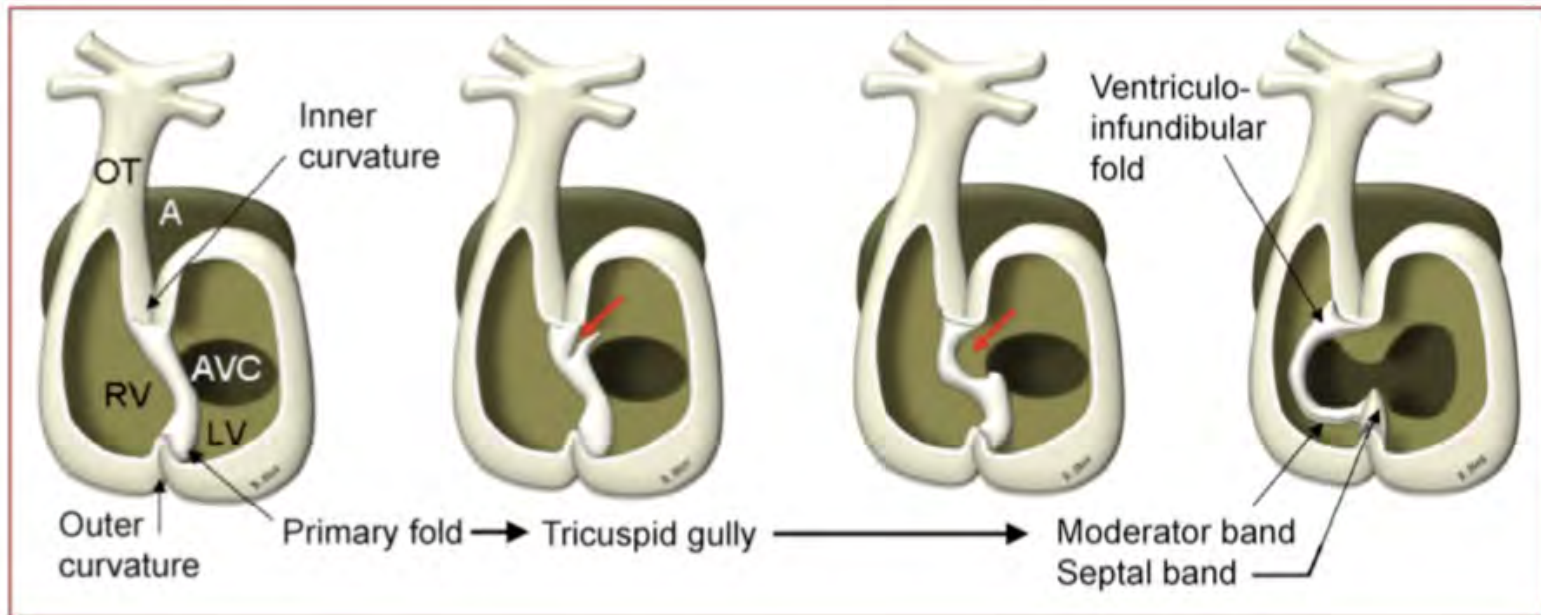


Arrêt du dévpt à J23 : Atrésie tricuspide



Arrêt du dévpt après alignement des septas

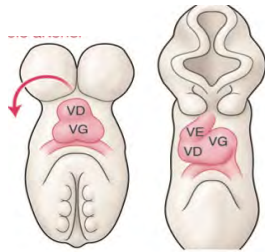
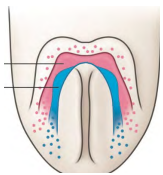
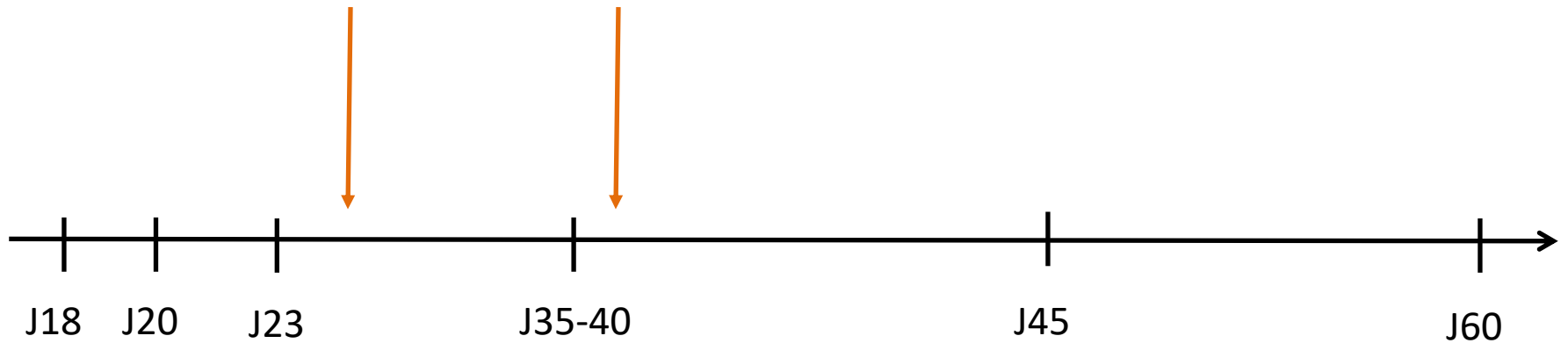
- Si arrêt du développement entre ces 2 étapes
 - straddling / over-riding tricuspide
 - tricuspide a cheval entre les 2 ventricules



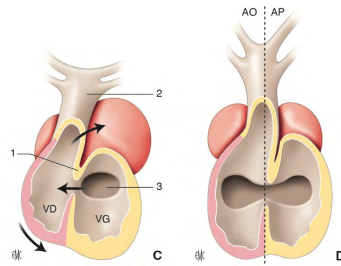
Chronologie des ventricules uniques

VU gauche
double entrée

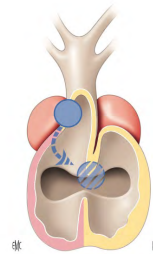
Atresie
tricuspide



LOOPING



CONVERGENCE



WEDGING

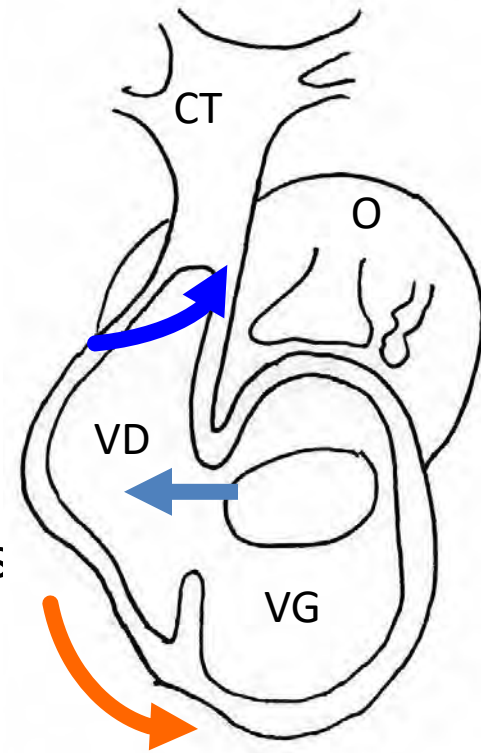


Ventricule unique abération du développement

- VD a double entrée
 - Toujours VDDI
 - Souvent absence de chambre accessoire
 - Atresie mitrale
- beaucoup plus rare que les malformations secondaires à un arret du développement

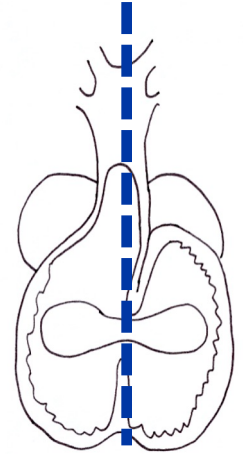
Anomalies de la convergence

- Causes :
 - Defaut de croissance des ventricules
 - Defaut de formation de la jonction AV droite
- Consequences -> Malalignement des septa interventriculaire et interauriculaire
 - Ventricules uniques
 - Hypoplasies ventriculaires
 - Atrésie tricuspide (plus tard)
- Anomalies de position des ventricules et des valves AV
 - Malformation severe, type ventricules fonctionnellement uniques



Anomalies de la convergence : Anomalies de la septation

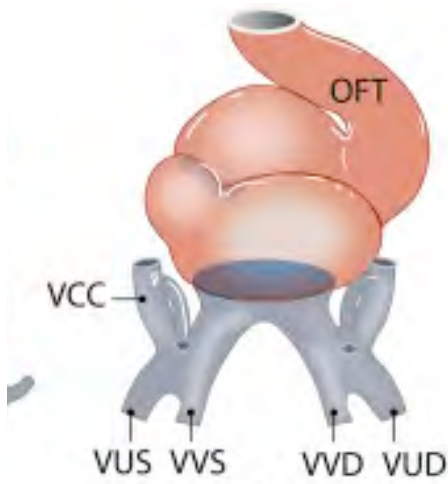
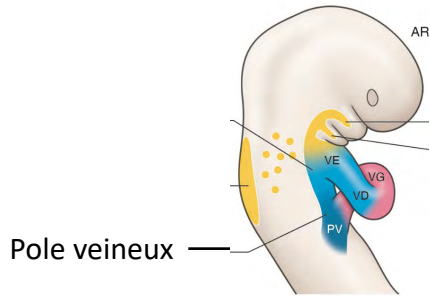
- Convergence indispensable à la septation cardiaque
- Anomalies de septation :
 - Auriculo-ventriculaire (CAV)
 - Atrial (CIA)
 - Ventriculaire (CIV)
- Mais autres population cellulaire necessaires a la septation
 - Second champ cardiaque ,
 - bourgeons endocardiques
 - croissance ventriculaire



LA SEPTATION

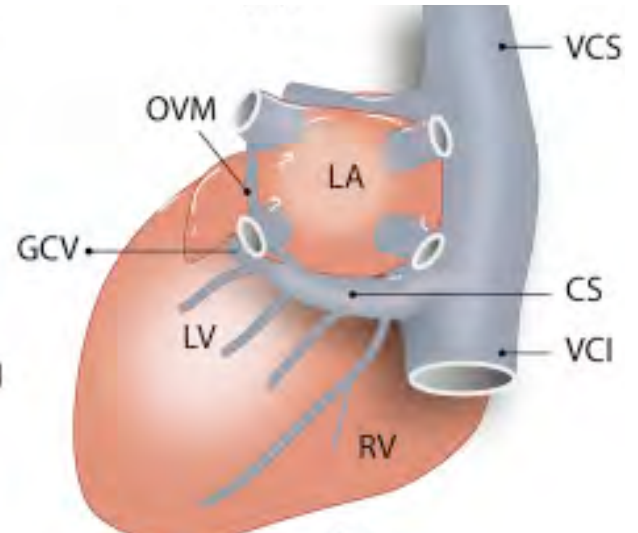
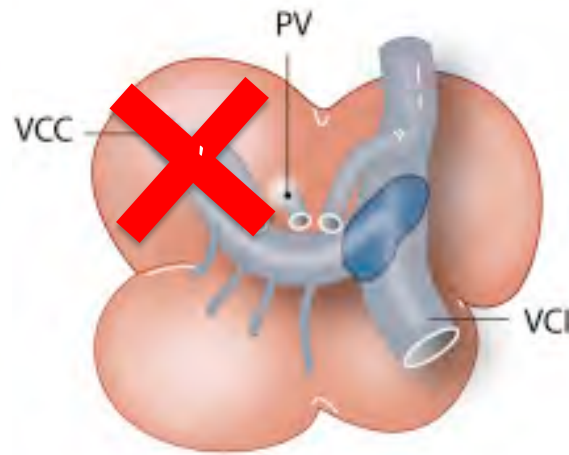
- *Septation auriculaire
et incorporation du sinus veineux*
- *septation atrio-ventriculaire*

Veines systémiques : embryologie

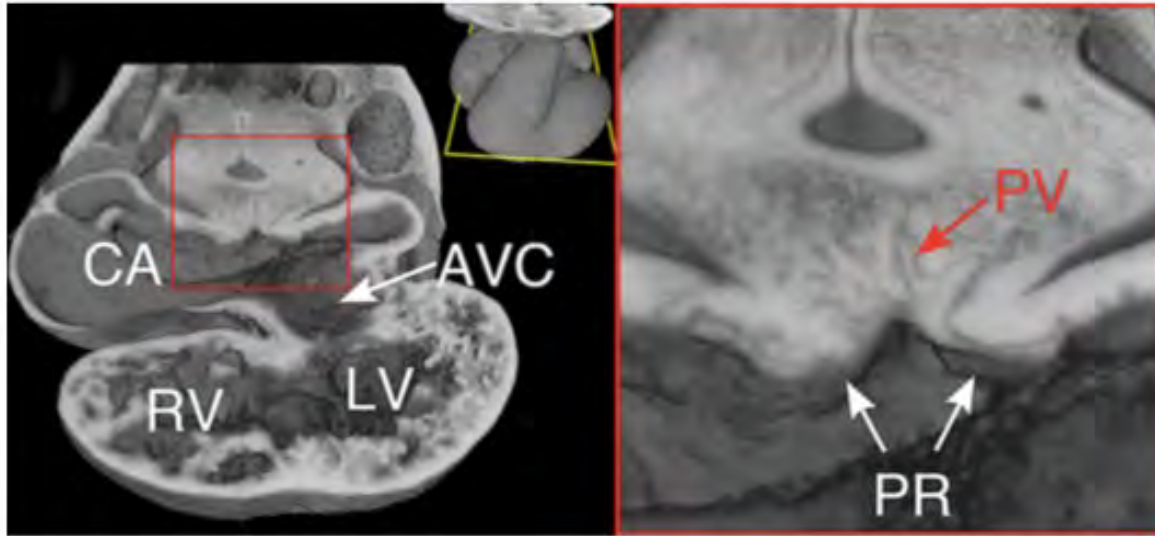


Corne gauche

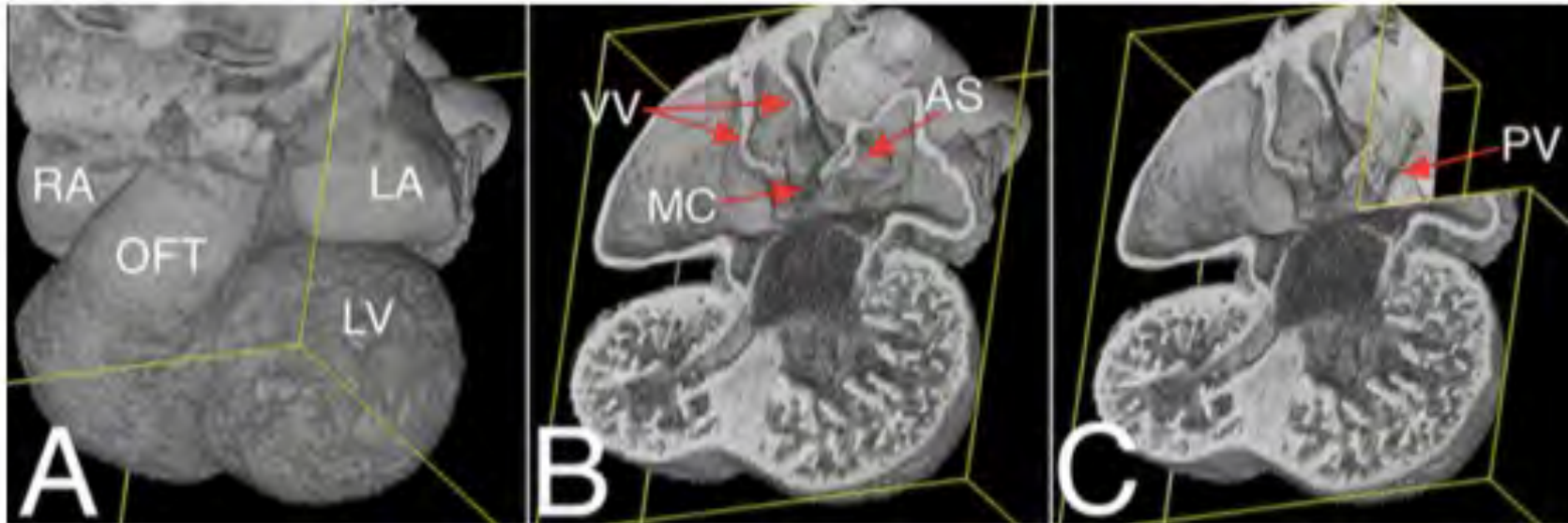
Corne droite



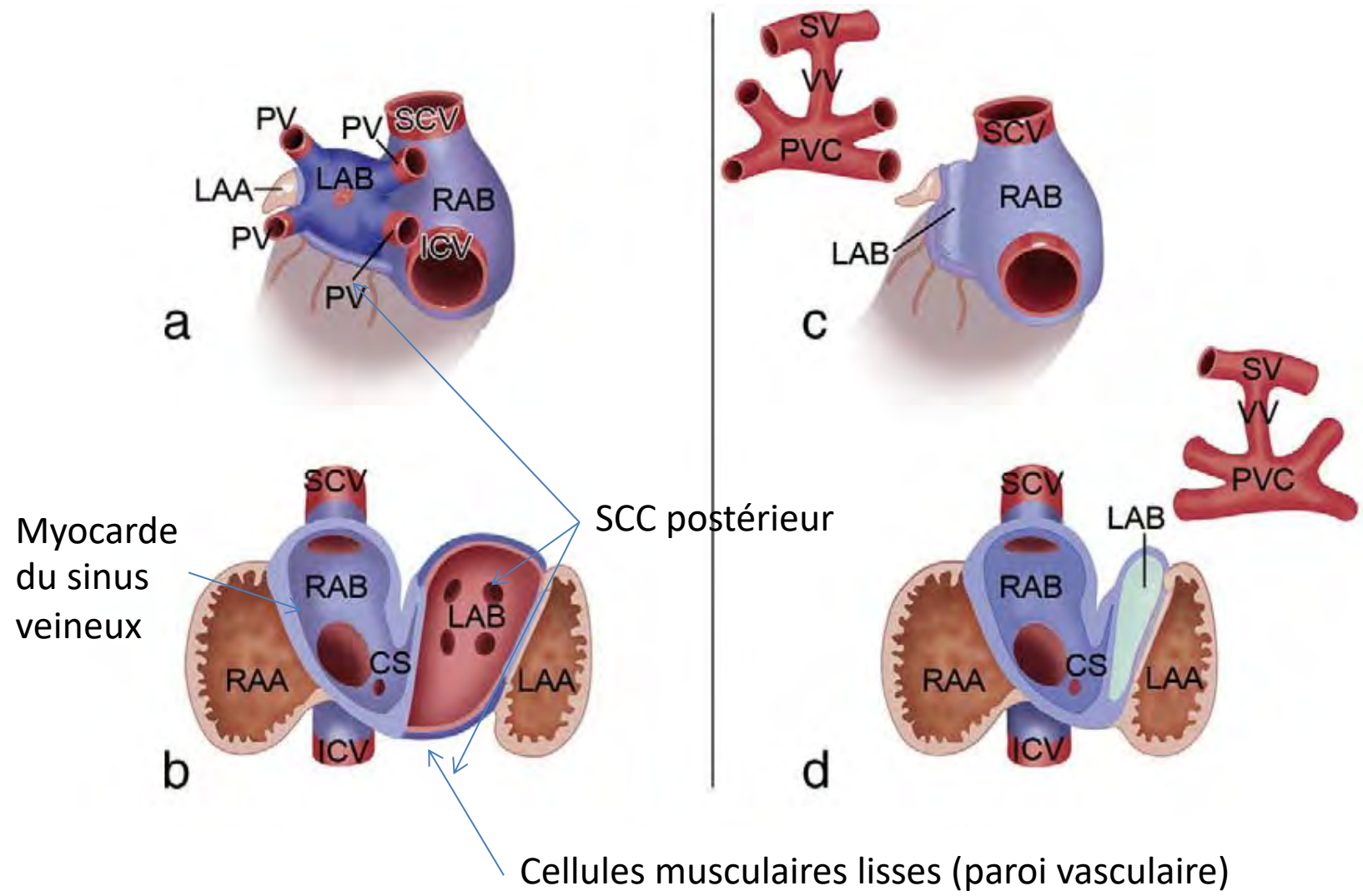
Veines pulmonaires : embryologie



- Veines pulmonaires apparaissent à travers le mesocarde
- Apparition du septum inter auriculaire à droite des veines pulmonaires



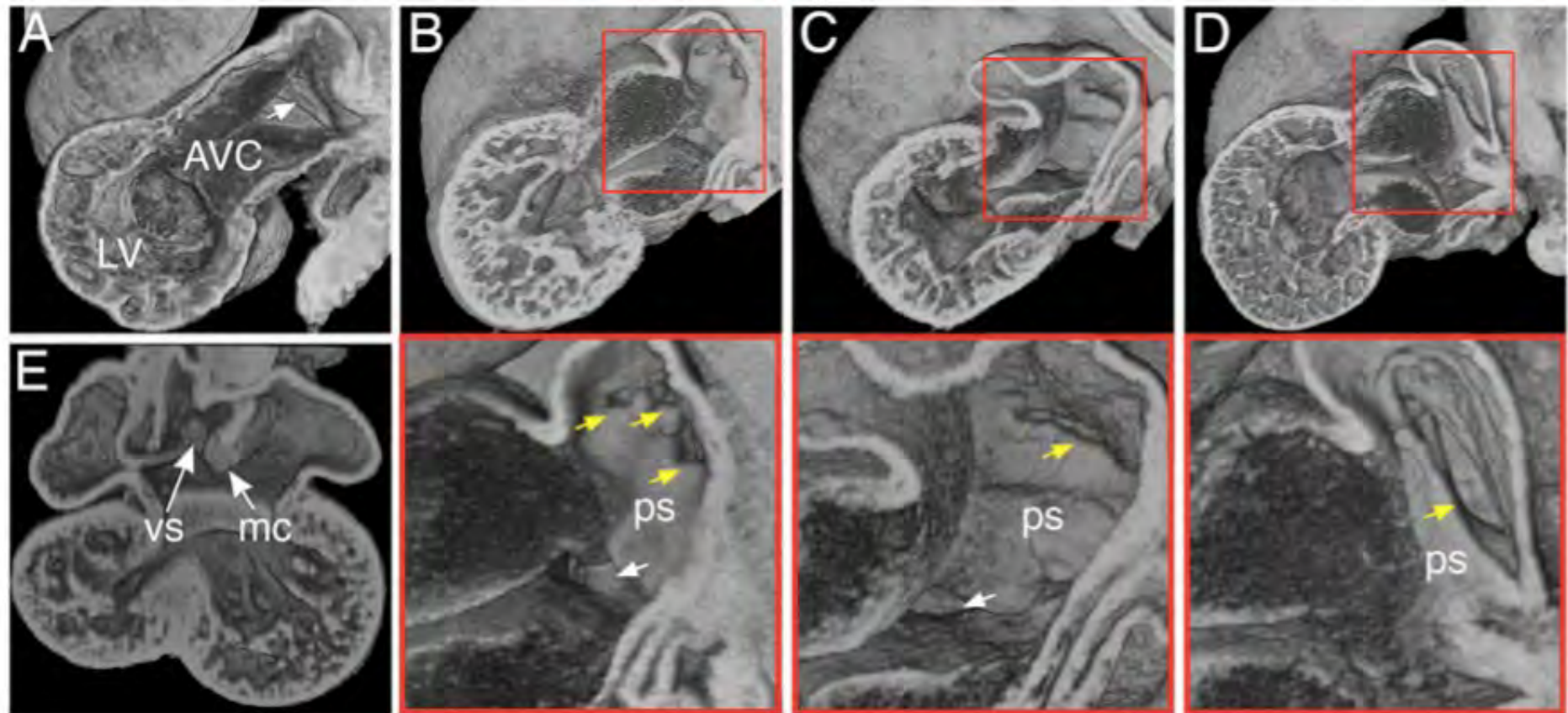
Retour veineux pulmonaire anormal



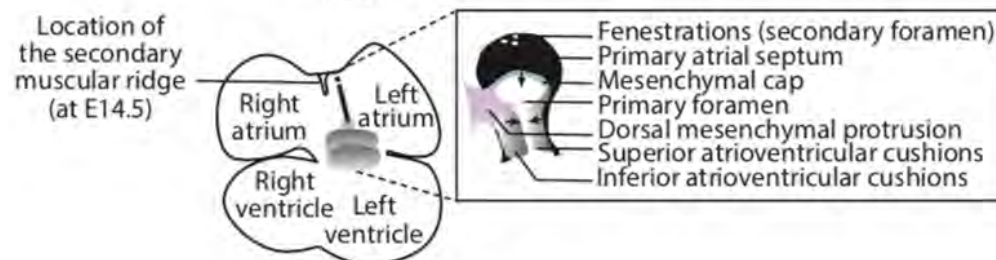
Septation auriculaire



Septation auriculaire

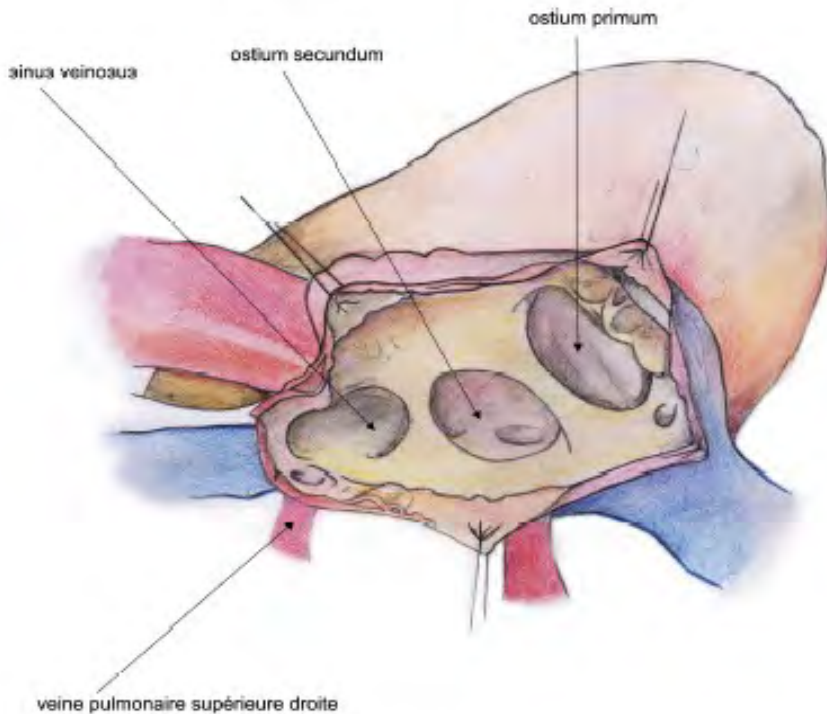
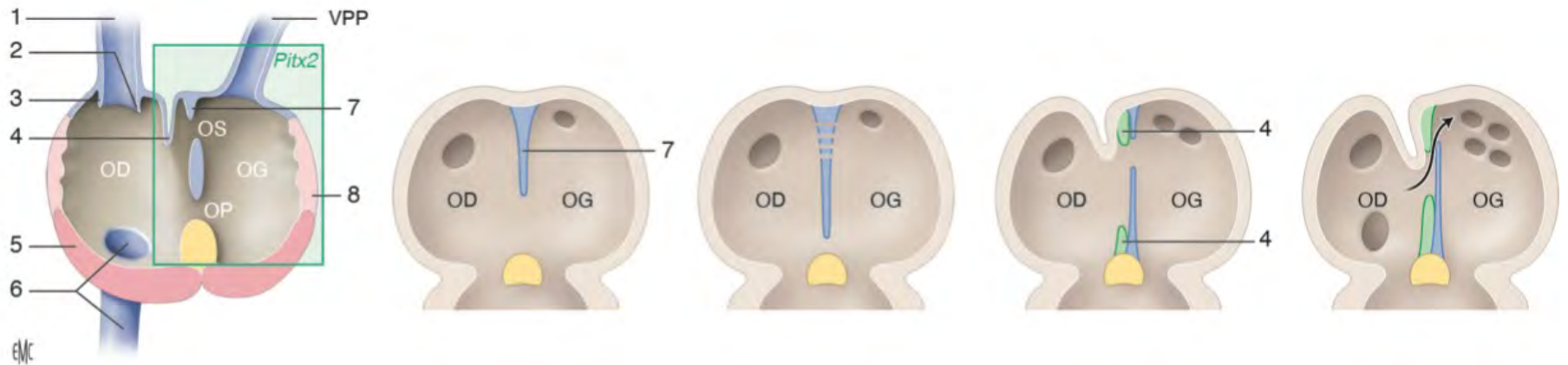


Mohun, Brown, Anderson 2016



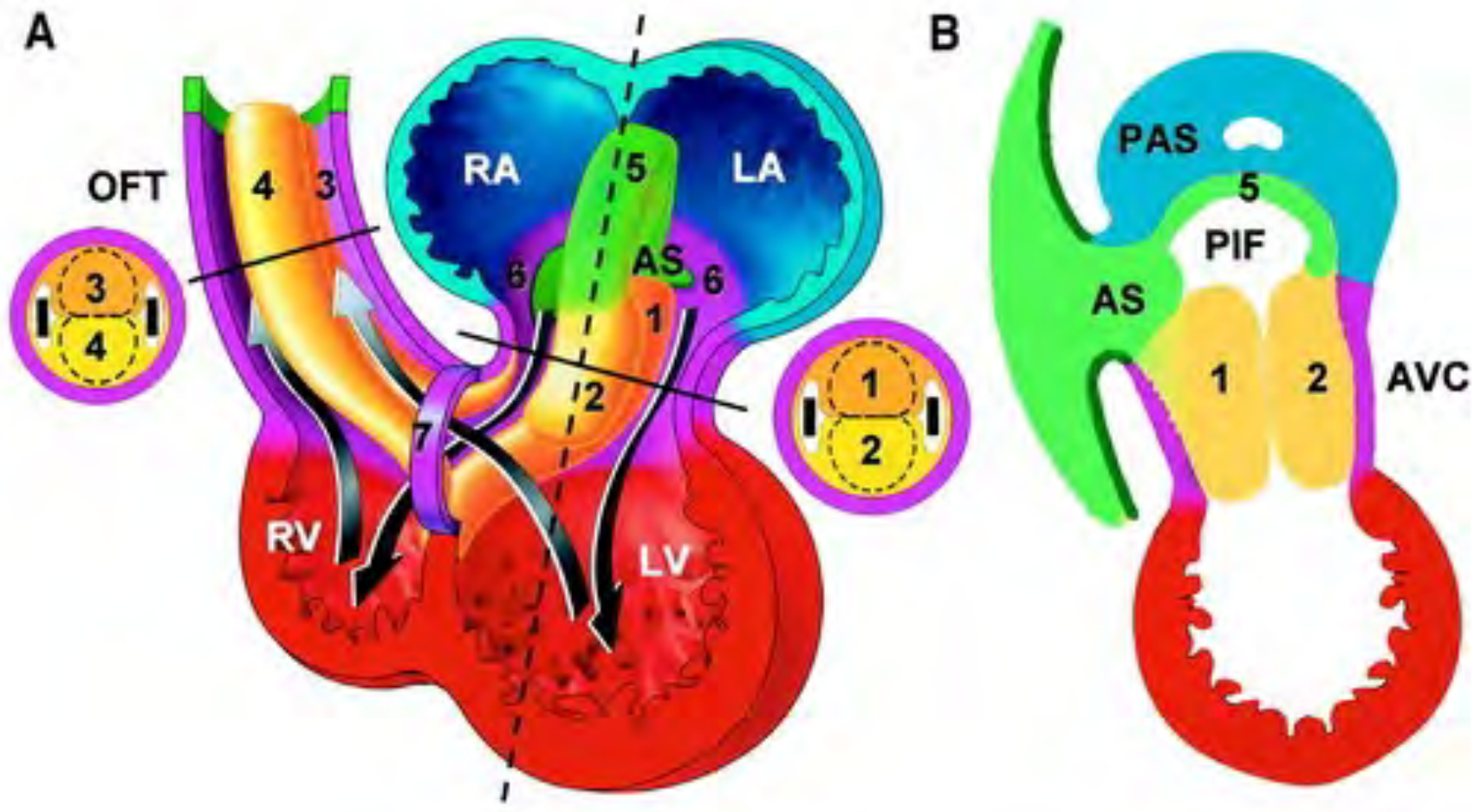
Houyel Meilhac 2021

Septation auriculaire



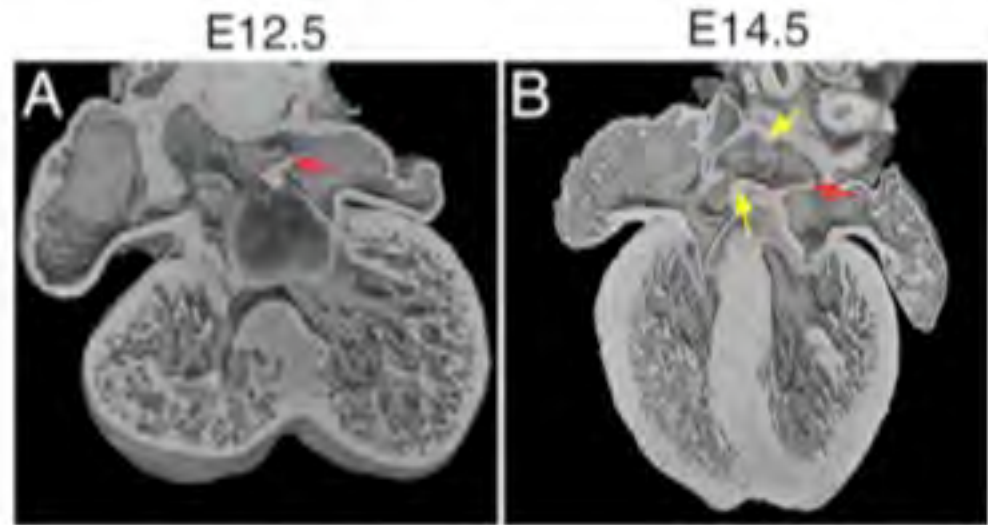
- Septum primum et épine (crète) vestibulaire (2nd champ cardiaque)
- Différents types de CIA découlent de l'embryologie

Septation atrio-ventriculaire : formation des valves AV

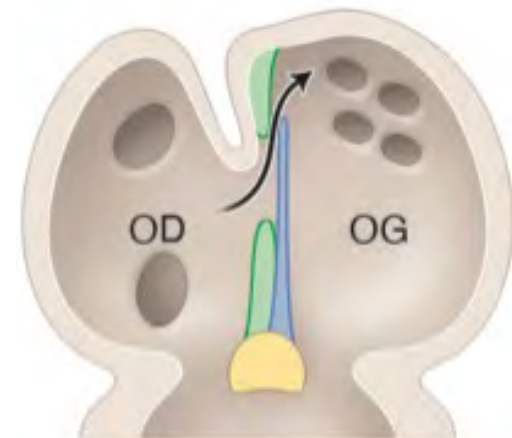


Septation atrio-ventriculaire : formation des valves AV

- Contemporaine de la septation auriculaire et ventriculaire
- Septation auriculaire : septum primum et épine (crête) vestibulaire
- Valve AV commune (CAV) = déficience de l'épine vestibulaire (mesenchyme au niveau du mesocarde dorsal)
- → déficience des bourgeons endocardique (cf formation des valves)

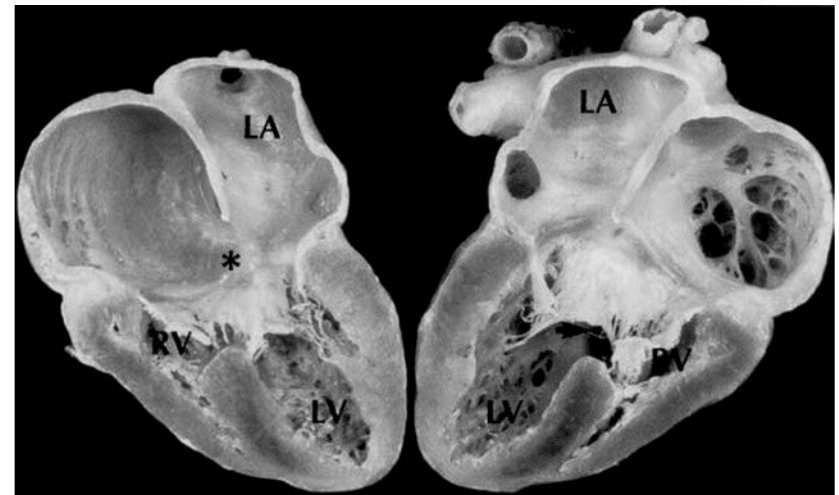
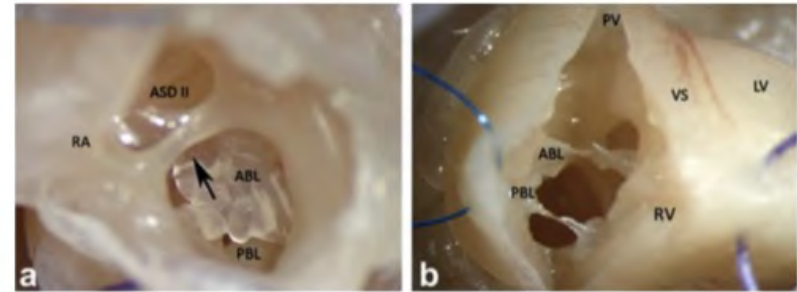
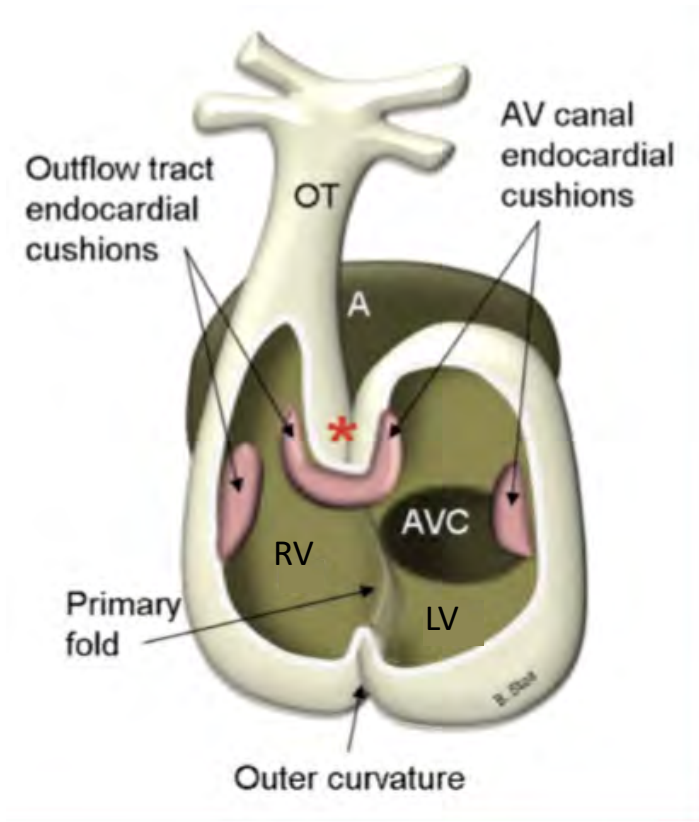


Mohun, Brown, Anderson 2016



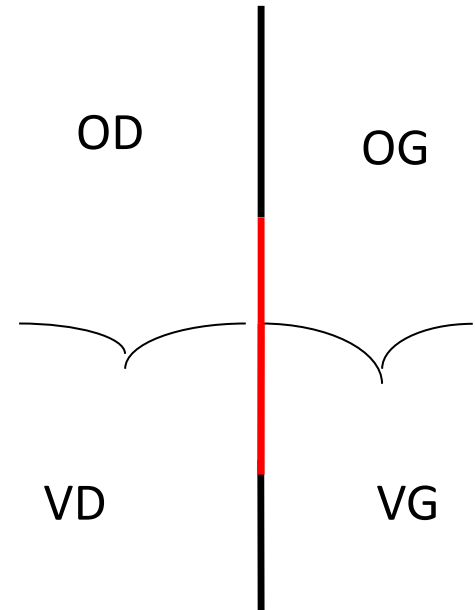
Septation atrioventriculaire : Formation du septum d'admission

CAV

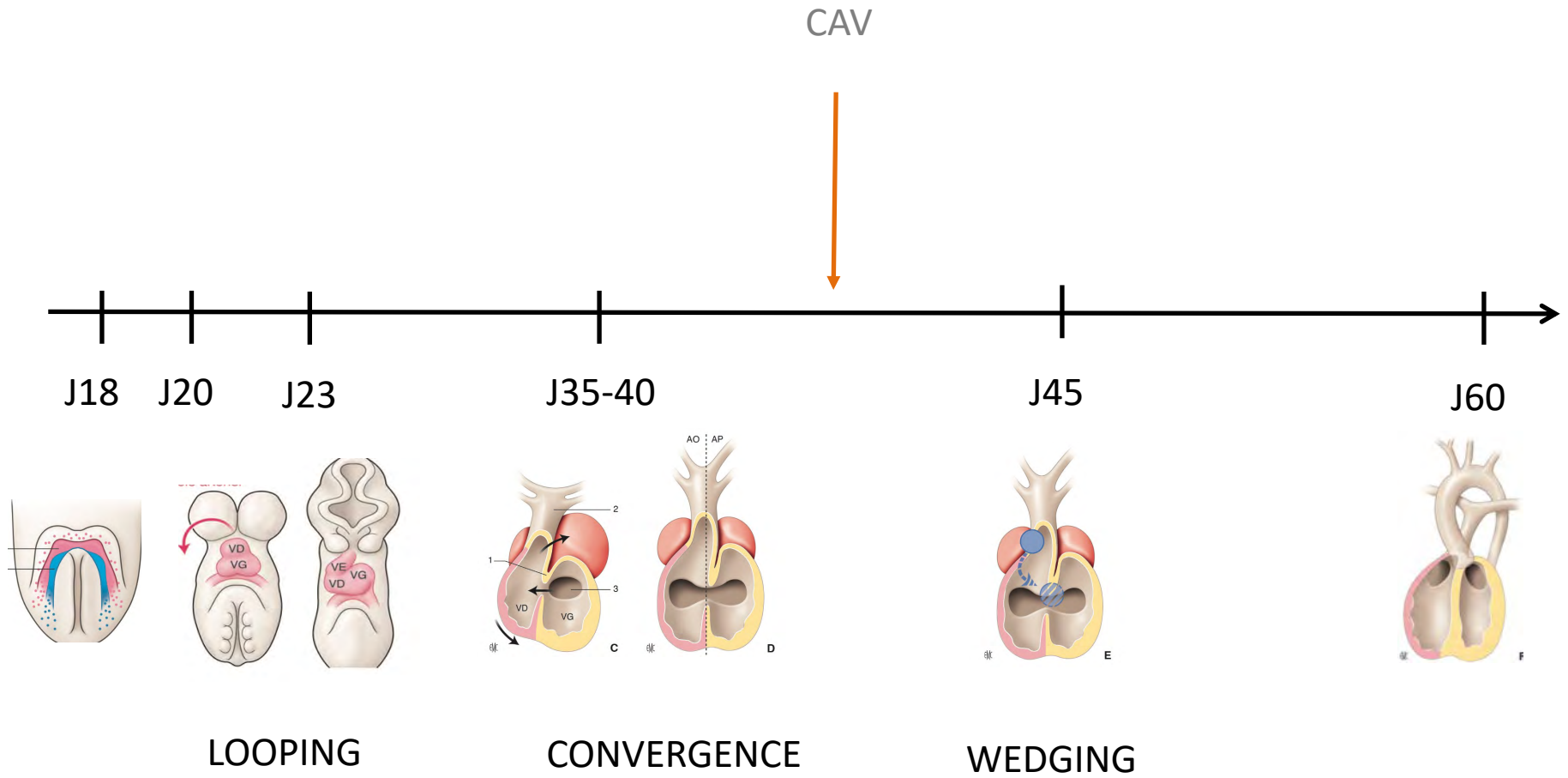


CAV : formes anatomiques liées a l'embryologies

- 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



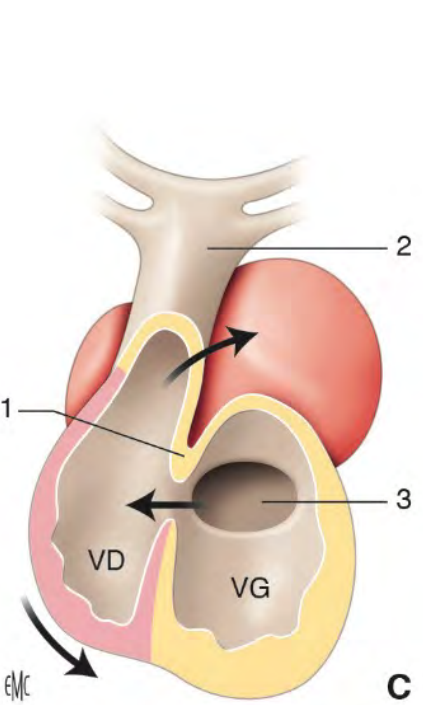
Chronologie des ventricules uniques



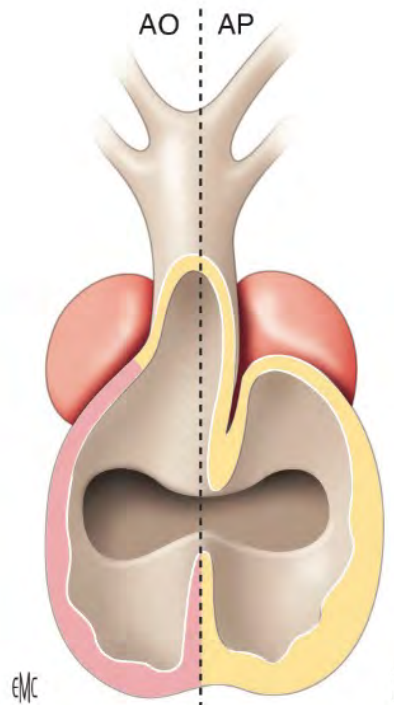
Le WEDGING

Formation et septation de la voie d'éjection

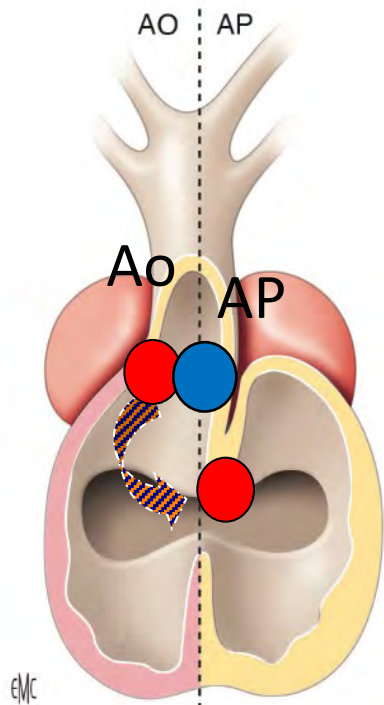
Wedging de la valve aortique : rotation de la valve aortique



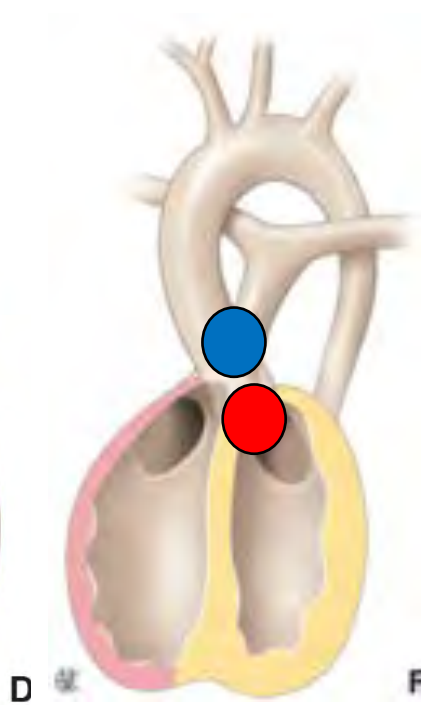
Early looping



Convergence



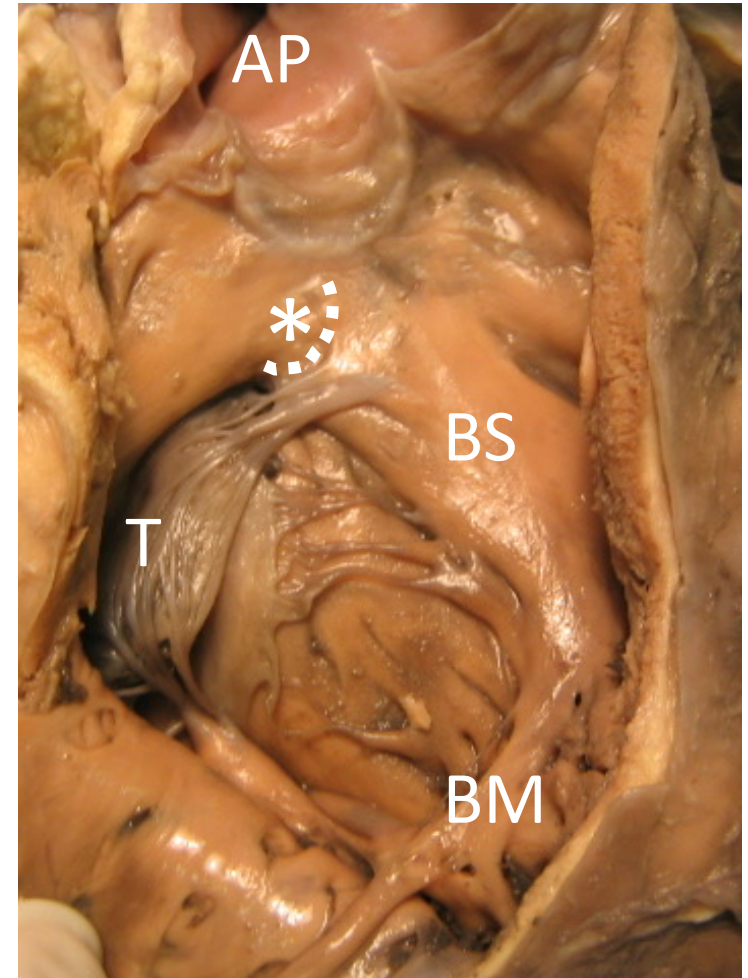
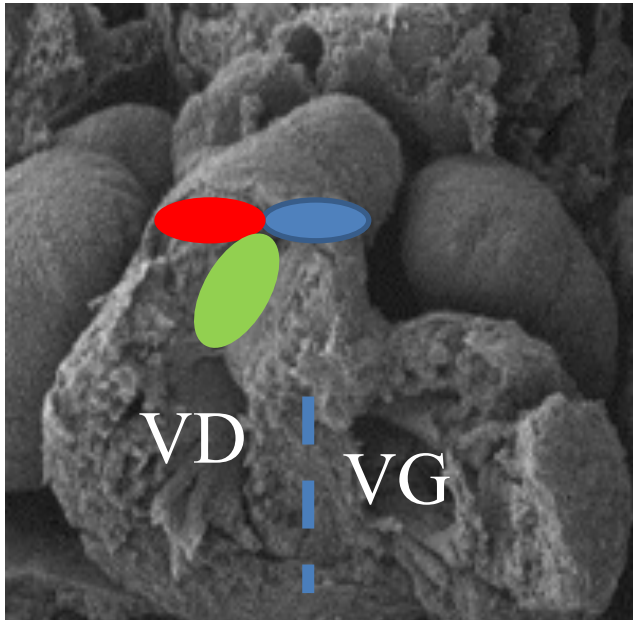
WEDGING



Cœur NI

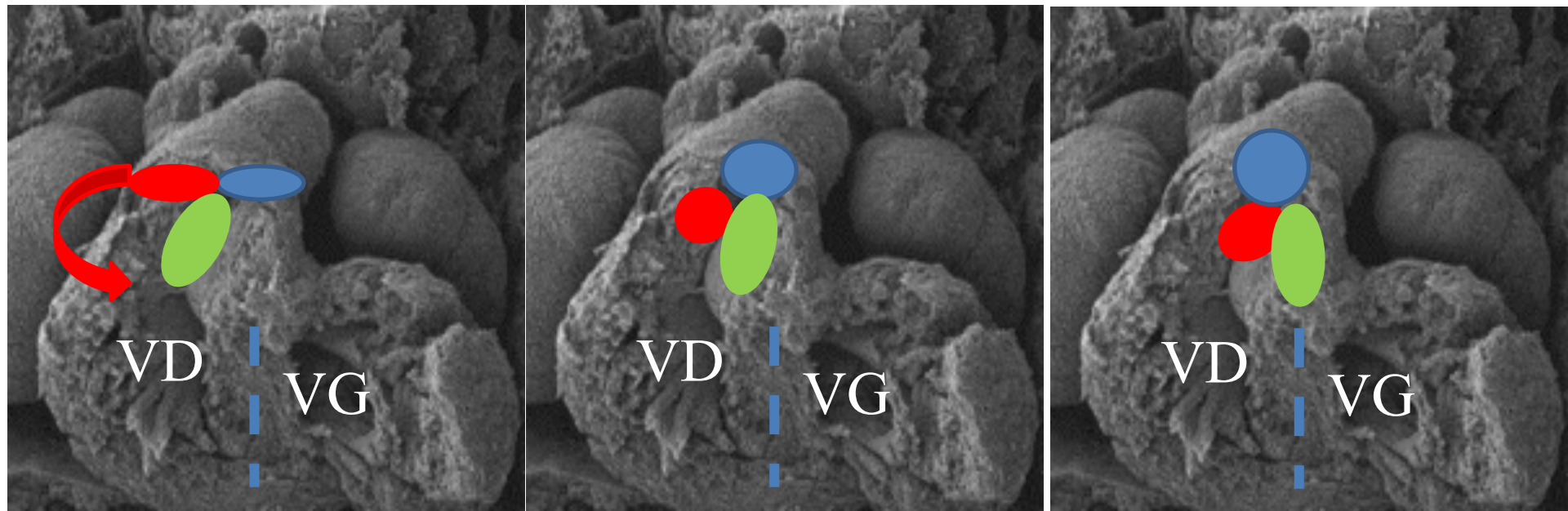
Formation du septum conal

- 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)



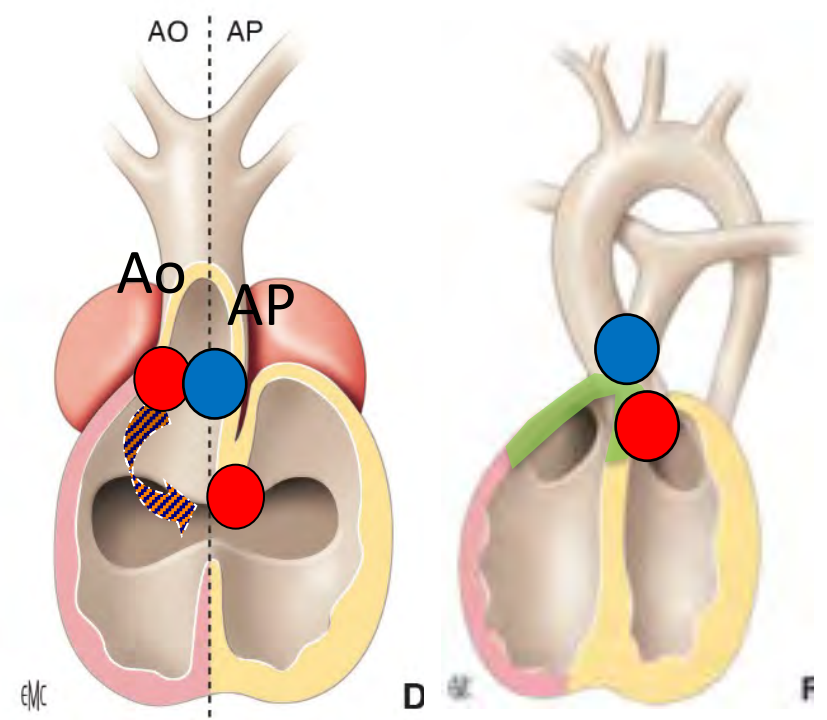
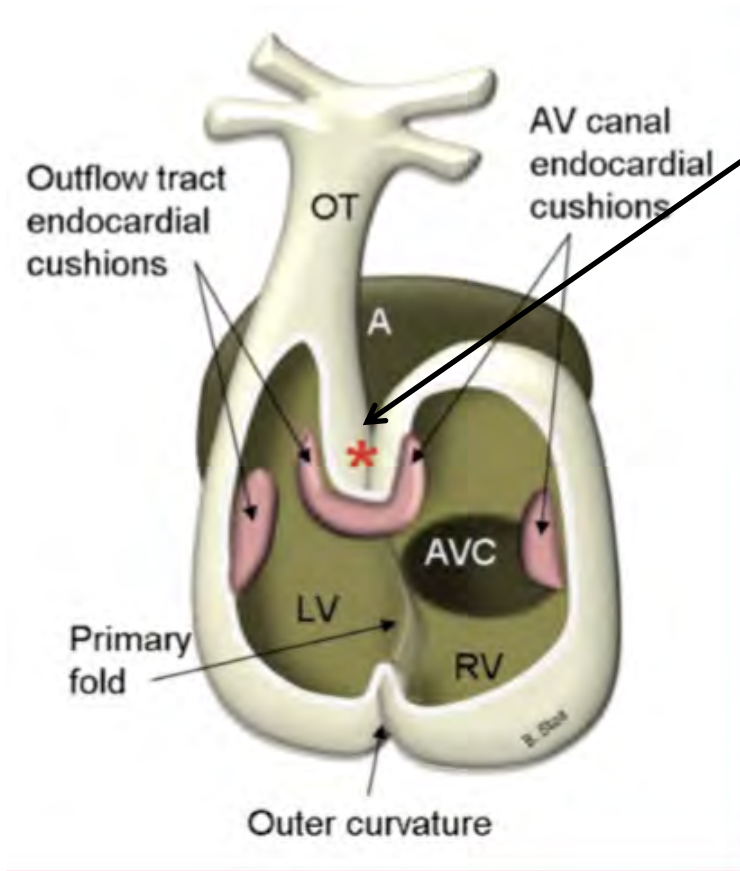
Lucile Houyel

Formation du septum conal et wedging



Formation du septum conal et wedging

Petite courbure

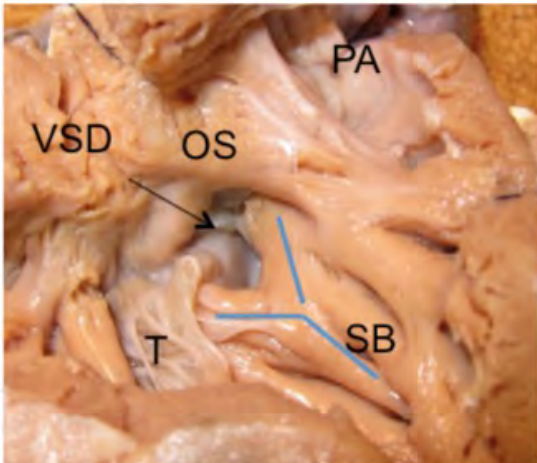


Wedging

Anomalie de formation du septum conal - CIV de l'outlet (d'éjection)

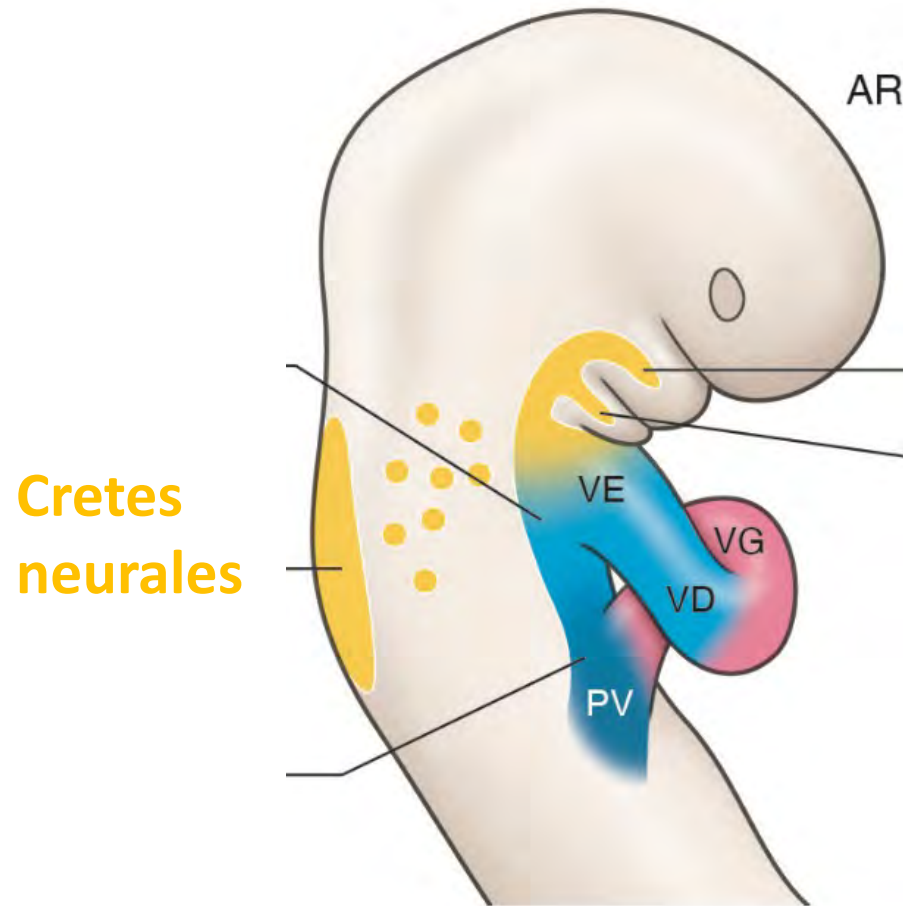


- Y de la bande septale
→ Zone de fusion entre le septum conal et le septum interventriculaire primitif



- Pas de fusion à ce niveau (hypoplasie ou malalignement du septum conal) → CIV de l'outlet (d'éjection) (cardiopathies conotruncales)

Septation conotruncale : role des cretes neurales



**Crêtes
neurales**

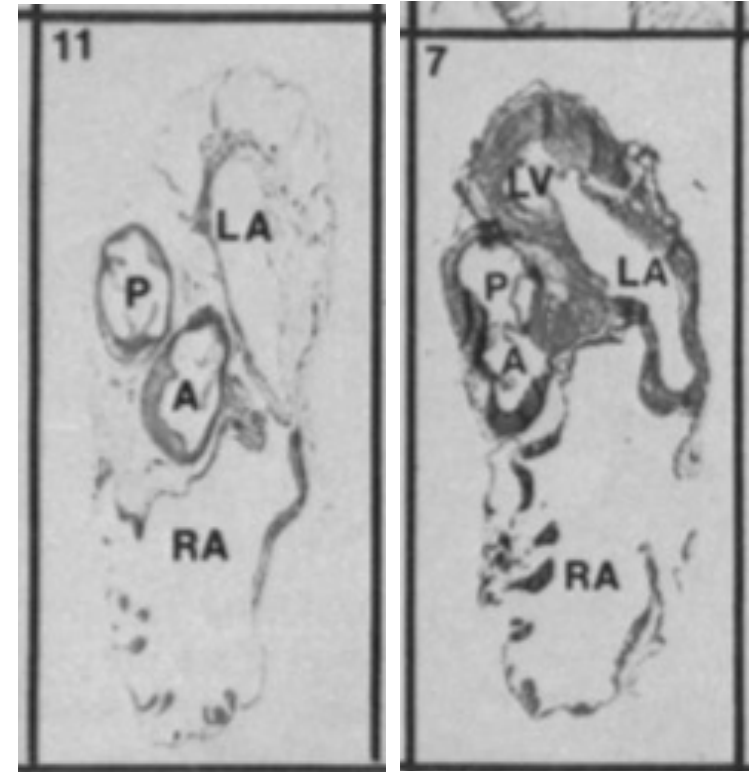
Crête neurales cardiaques

- Arcs aortiques
- Voie d'éjection
- Thymus
- Parathyroïde

Les crêtes neurales MIGRENT

Septation conotroncale : rôle des crêtes neurales

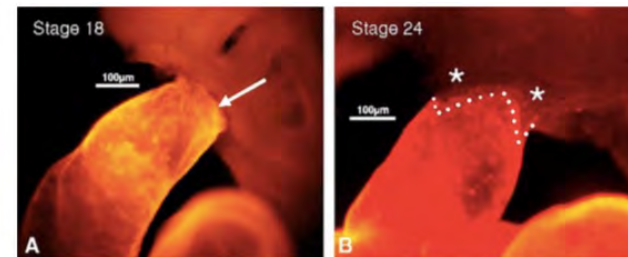
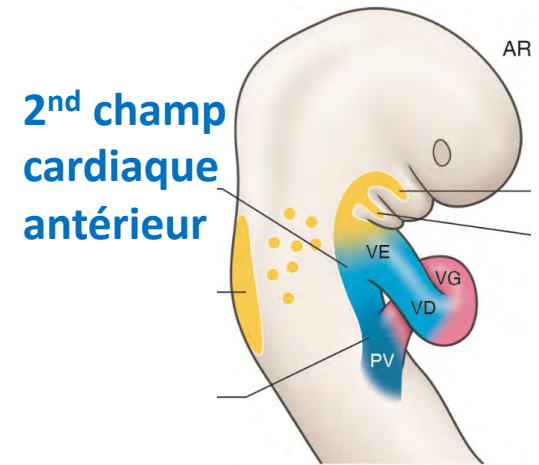
- Expériences d'ablations :
 - totale : absence de septation de la voie d'éjection : tronc artériel commun
 - partielle : malalignement au niveau du conus (VDDI, tétralogie de Fallot et APSO, dextroposition aortique)
 - toujours anomalies des arcs aortiques
- Homme : Di George (microdélétion 22q1.1)



Kirby et al 1983

Septation conotruncale : rôle du second champ cardiaque antérieur

- Partie antérieure du second champ cardiaque
- Participe à l'élongation de la voie d'éjection, immédiatement après la loop, en y ajoutant
 - du myocarde
 - et (plus tard) des cellules musculaires lisses

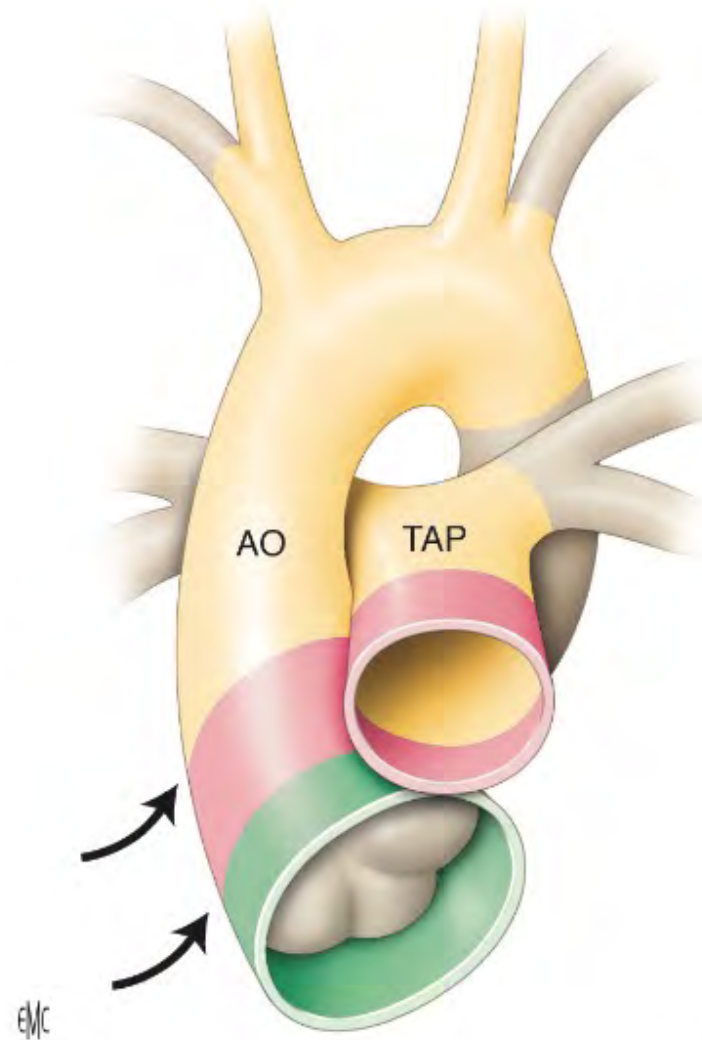


Waldo et AL 2001

- Nécessaire à l' élongation du tube cardiaque+++
- Ablation précoce du 2nd champ cardiaque antérieur:
 - Pas d'ajout de myocarde au segment d'éjection
 - défaut d'alignement et de wedging (pas assez de longueur pour effectuer la rotation nécessaire)
 - cardiopathies conotruncales (VDDI, Fallot, APSO)
- Ablation plus tardive
 - défaut d'adjonction de cellules musculaires lisses à la région supra-avalvulaire → anomalies des ostia coronaires

Septation conotruncale : résumé de participation des différentes population cellulaires

- Crêtes neurales cardiaque :
 - arcs aortiques
 - septation
 - Valves artérielles
- 2nd champ cardiaque antérieur (SHF)
 - septum conal
 - wedging
 - pénétration des coronaires dans l'aorte



Interaction crête neurale / Second champs cardiaque antérieur

Défaut de migration des cellules de la crête n



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



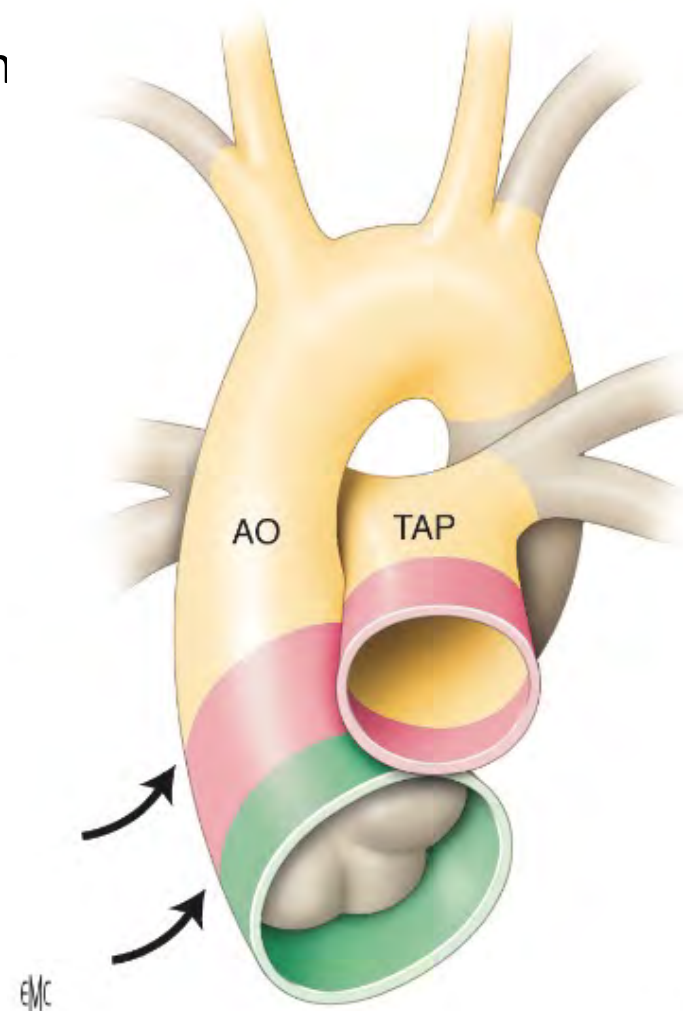
Défaut d'élongation de la voie d'éjection



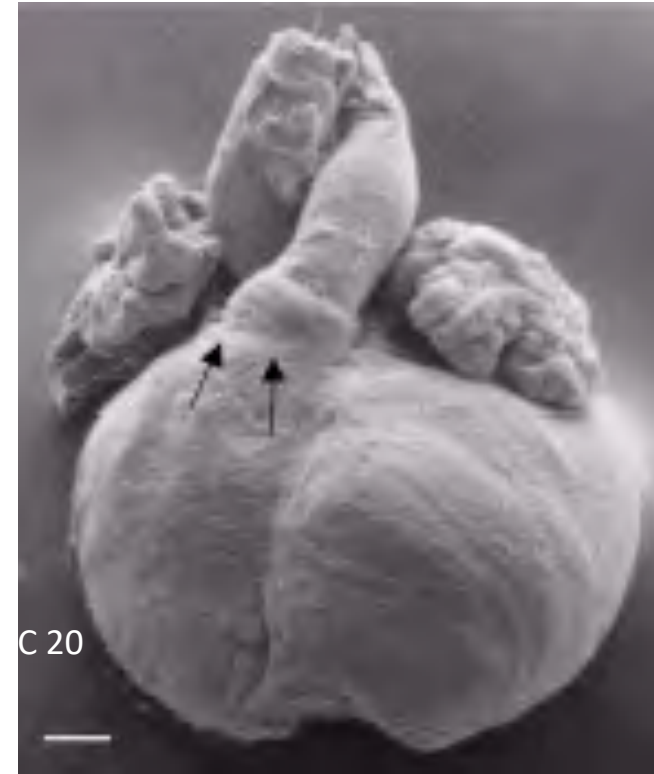
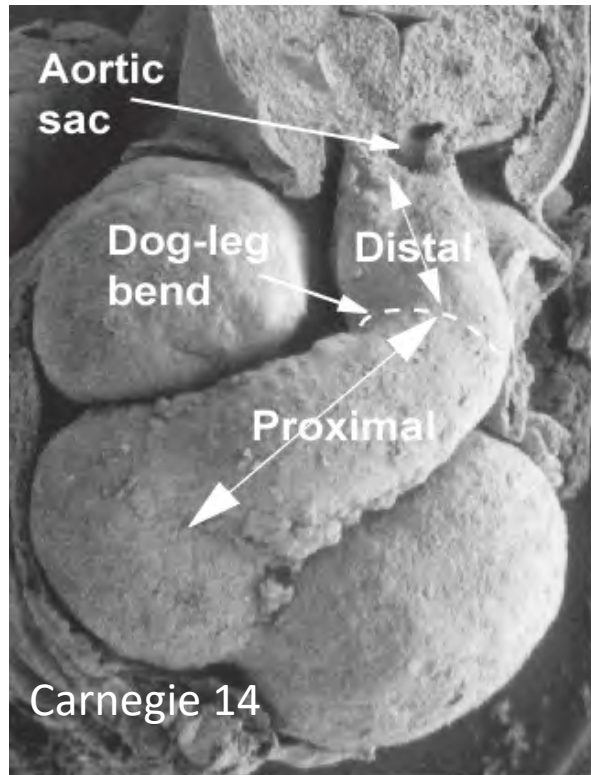
Défaut de convergence et de wedging



**CARDIOPATHIES
CONOTRUNCALES**



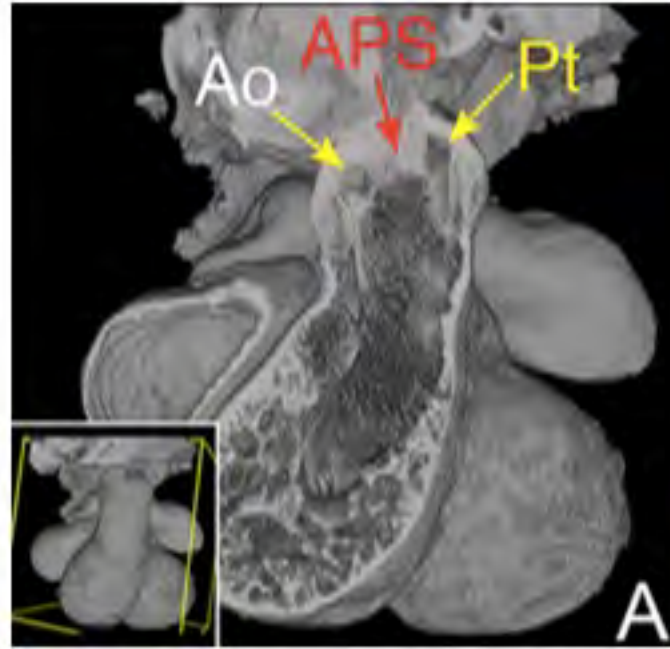
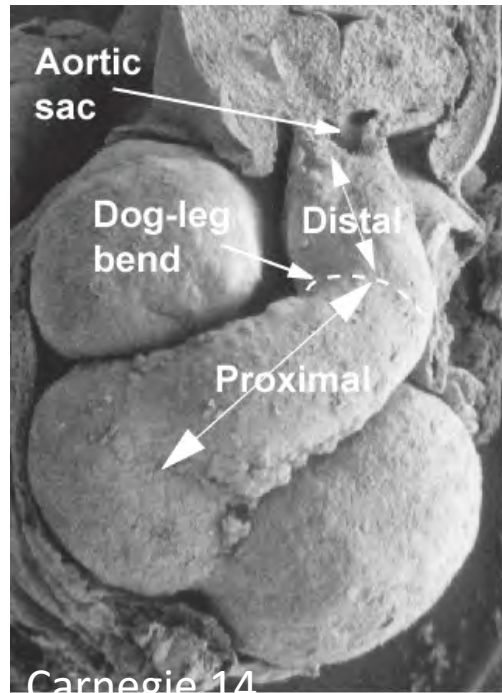
Septation de la voie d'éjection



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



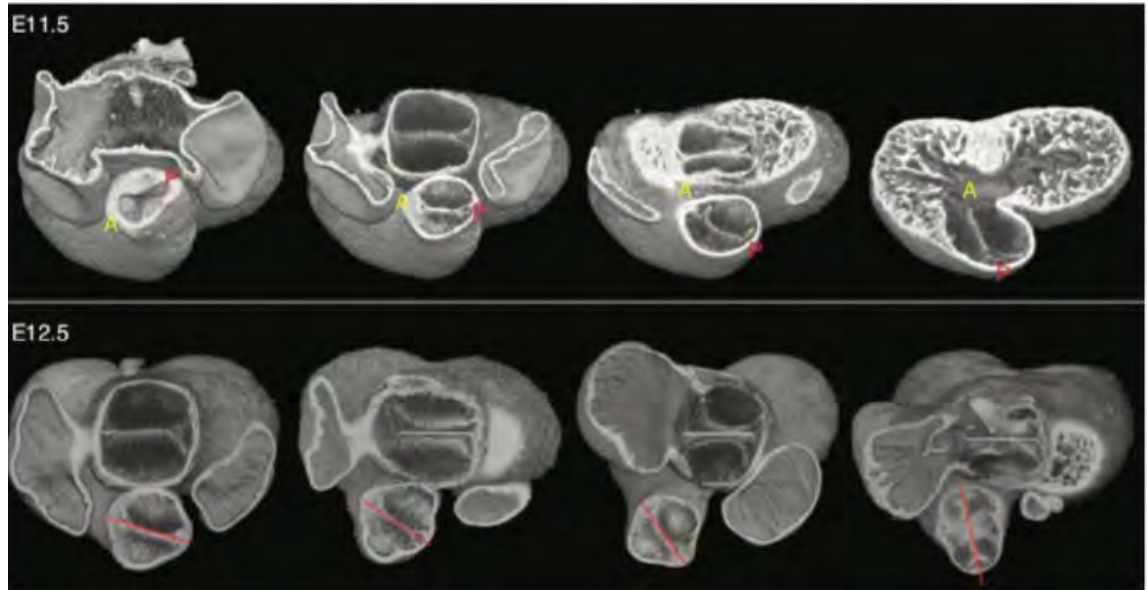
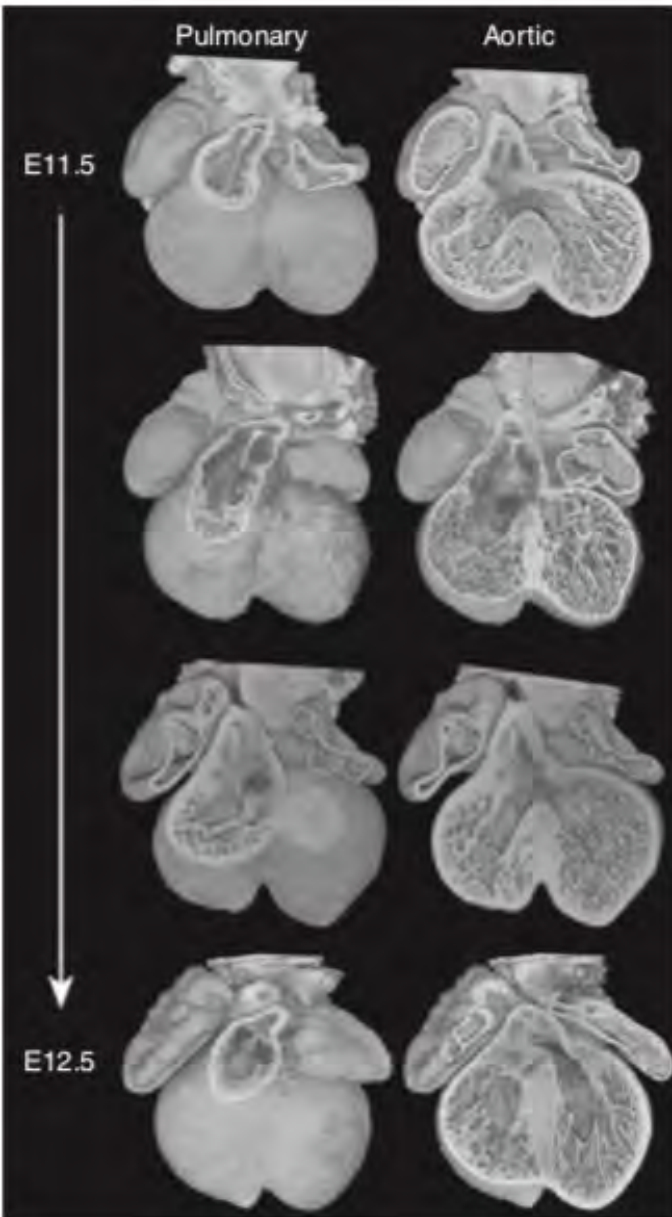
Mohun, Brown, Anderson 2016

- Voie d'éjection : 3 parties
 - Proximale = conus
 - Aorte ascendante
 - Tronc artère pulmonaire
 - Distale
 - Aorte ascendante
 - Tronc artère pulmonaire
 - Intermédiaire (« bend ») = Valves et sinus de Valsalva

Ventricular Septation

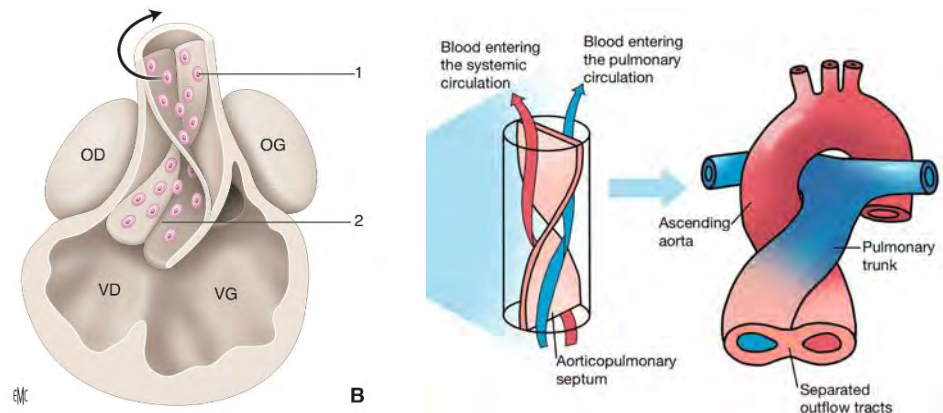


Septation de la voie d'éjection



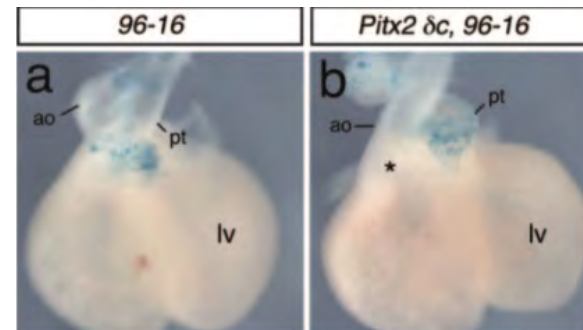
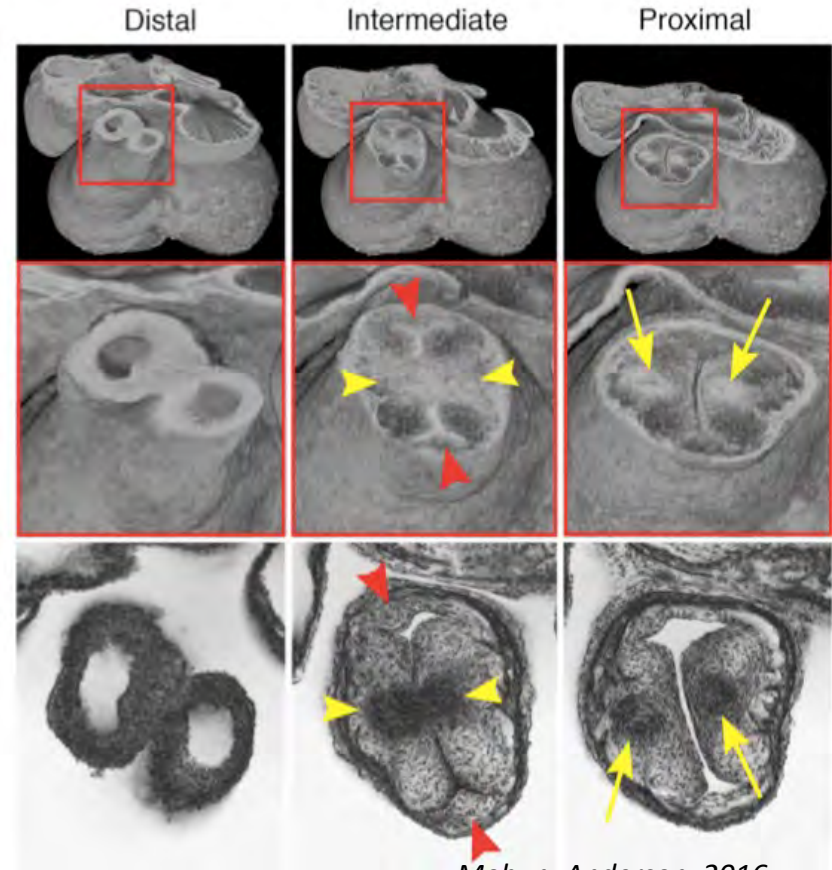
Mohun, Anderson 2020

Les coussins de la voie d'éjection sont en spirales



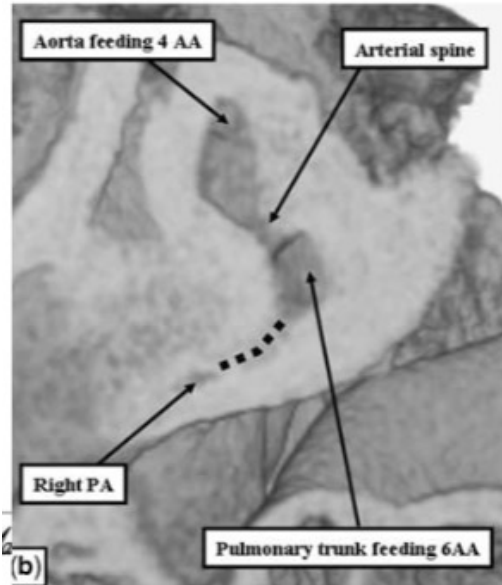
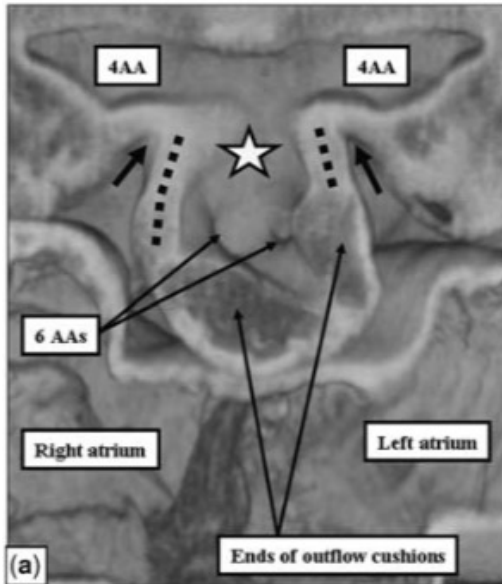
Septation de la voie d'éjection

- Fusion des coussins de la voie d'éjection puis muscularisation pour créer le septum, de proximal en distal (zipper- like)
- Parallèlement rotation du myocarde de la voie d'éjection



Bajolle, 2006

Septation de la voie d'éjection

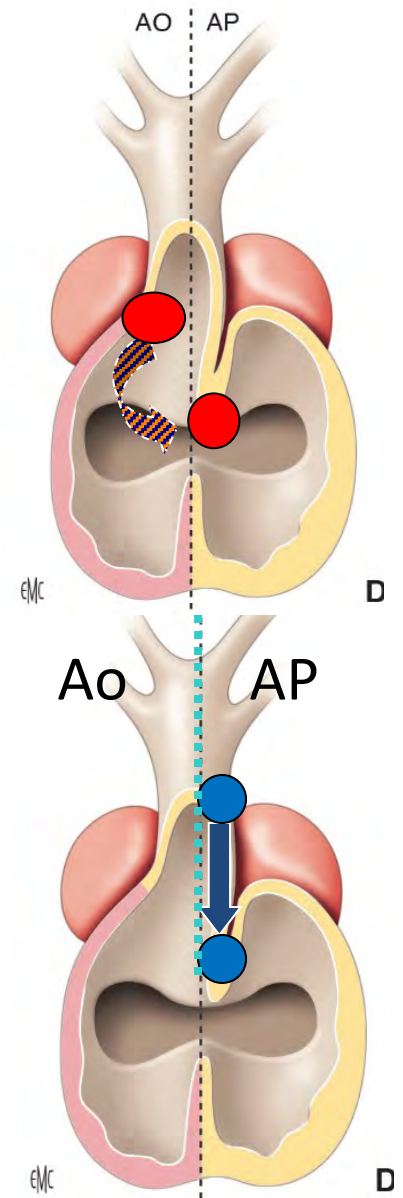


- Les gros vx (4^e et 6^e arcs Ao) proviennent du sac aortique
- Partie dorsale du sac Ao
 - septum Ao-pulm primitif
 - Protrusion = « arterial spine » se dirige vers la partie distale des bourgeons endocardiques du conus
- Fusion partie distale des bourgeons
 - Ao à D, connectée au 4^e arc
 - AP à G, connectée au 6^e arc
- Foramen aorto pulmonaire embryonnaire
 - Fermé par fusion des bourgeons distaux + fusion arterial spine et bourgeons
 - Echec fermeture = fenêtre Ao-AP

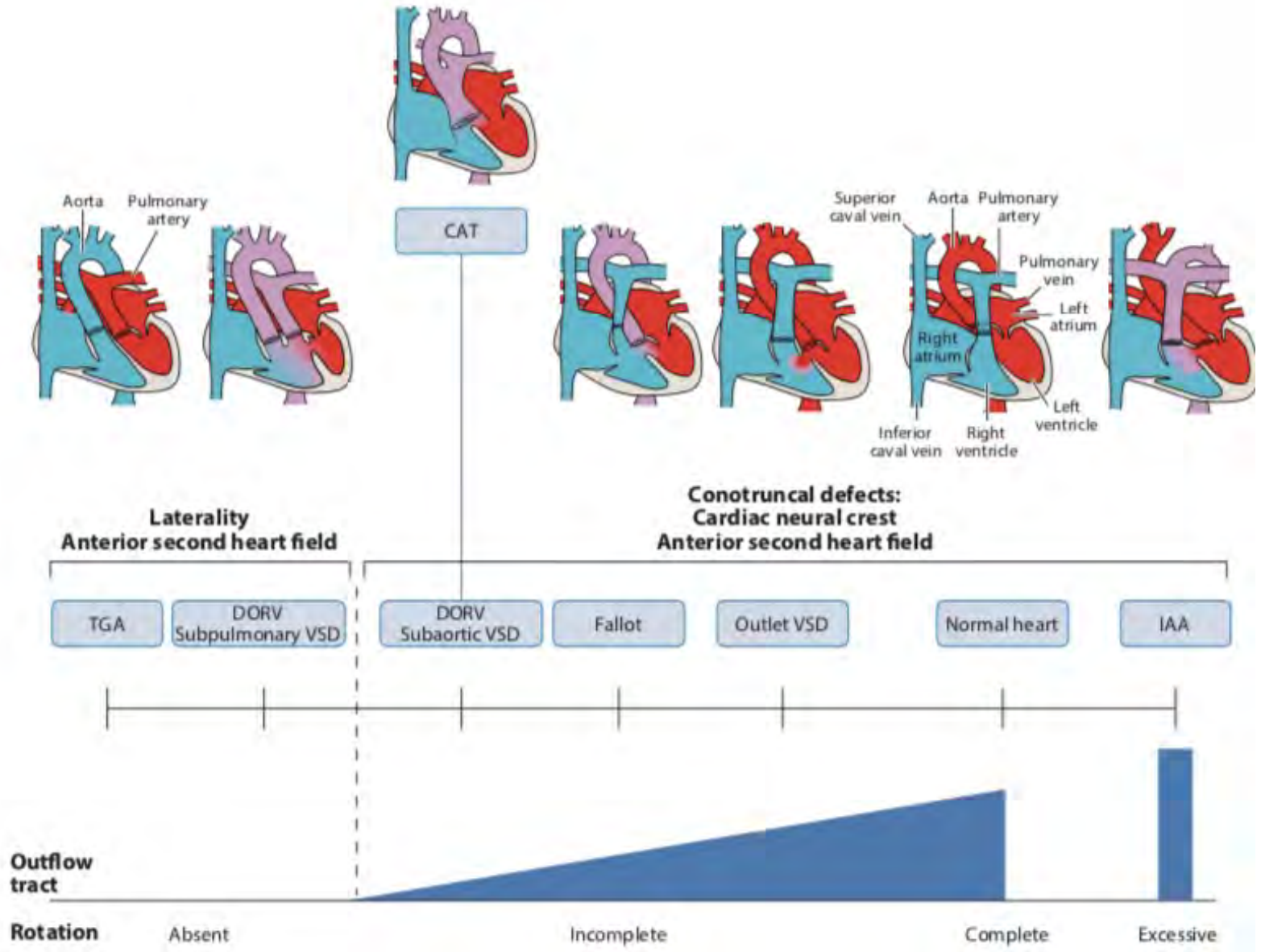
Anomalies du pôle artériel (outflow tract) : pathologies du wedging

Cardiopathies conotruncales

- Fallot, APSO
 - Tronc artériel commun
 - Certains VDDI, certaines IAA
 - CIV de l'outlet (d'éjection)
(malalignement)
- Transposition des gros vaisseaux
 - Aussi pathologie du wedging
 - Mais : anomalie de la latéralité G-D
(avec hétérotaxies, double discordance)

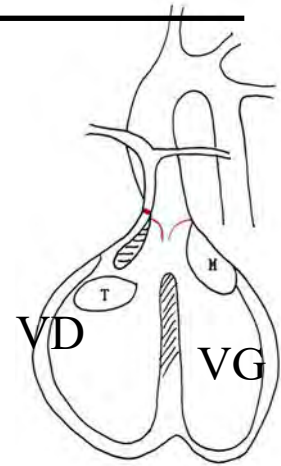


Anomalies du pôle artériel (outflow tract) : pathologies du wedging



Tétralogie de Fallot

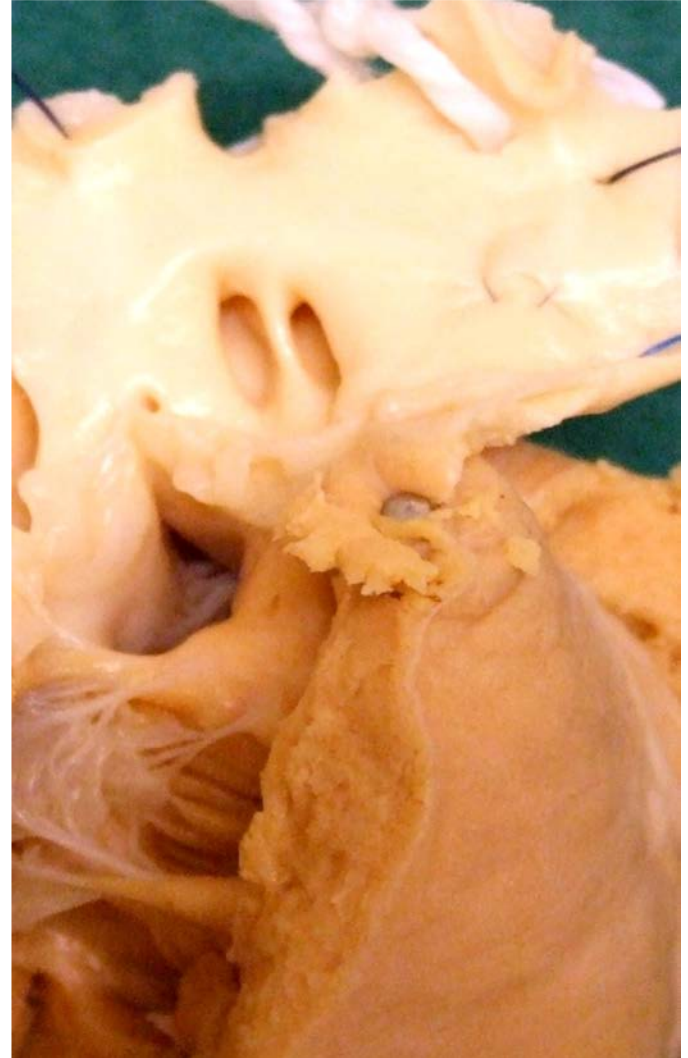
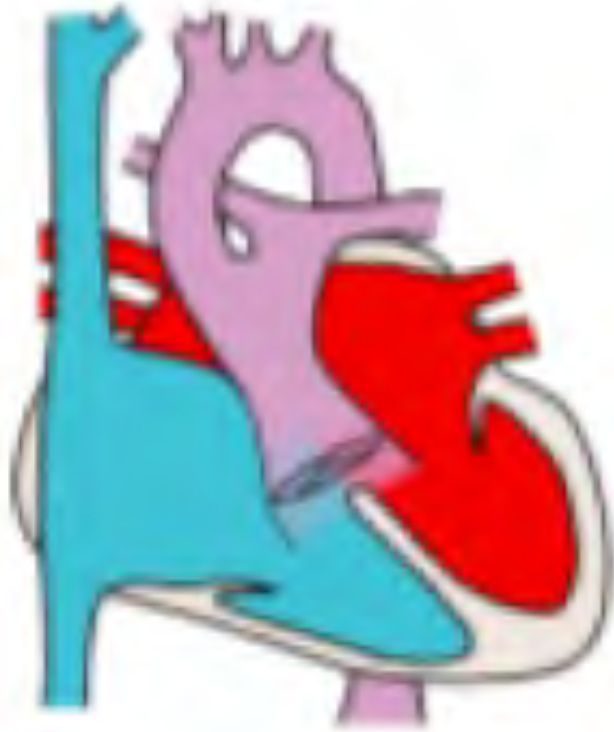
- Déterminant : hypoplasie et déviation antérieure du septum conal



- CIV de l'outlet
- Dextroposition aortique
- Sténose sous-pulmonaire
- Hypertrophie ventriculaire droite



Tronc artériel commun



VDDI différentes formes anatomiques : différente origine embryologique?

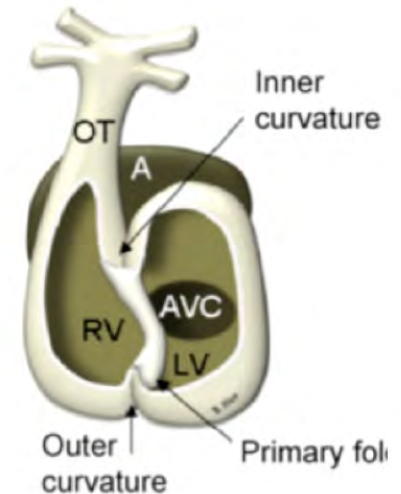
- Type VDDI:

- au stade de « early looping » - « cœur primitif »

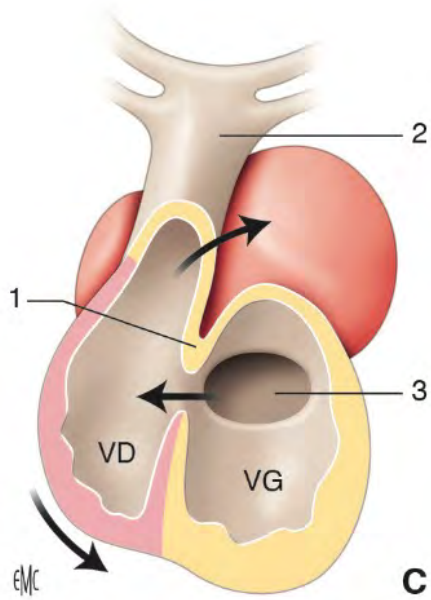
- en général par hypodéveloppement du VG
- le VDDI est alors « obligatoire »

- Anomalies de convergence et de wedging, entraînant un malalignement entre le septum conal et le reste du septum

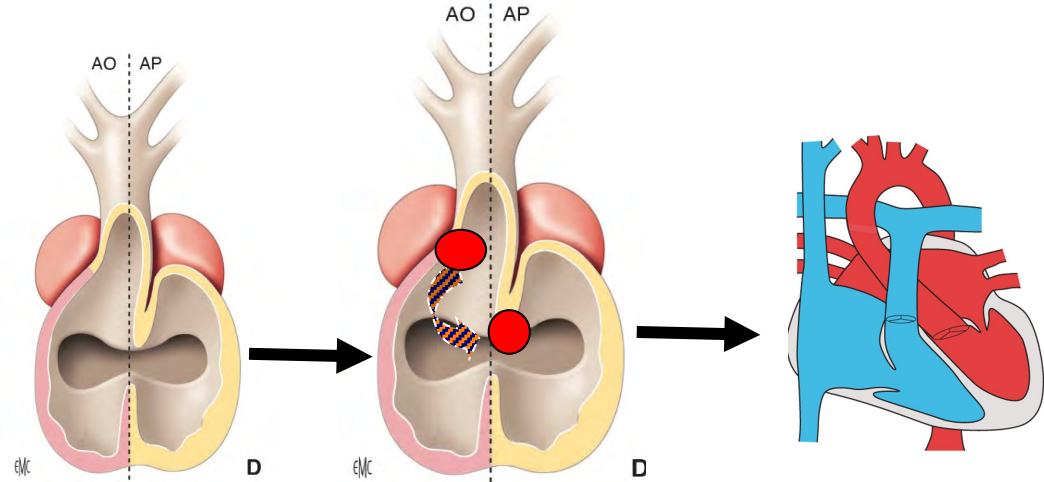
- CIV de l'outlet
- discontinuité mitro-aortique (wedging normal) ou mitro-pulmonaire (wedging inversé)



VDDI différentes formes anatomiques : différente origine embryologique?

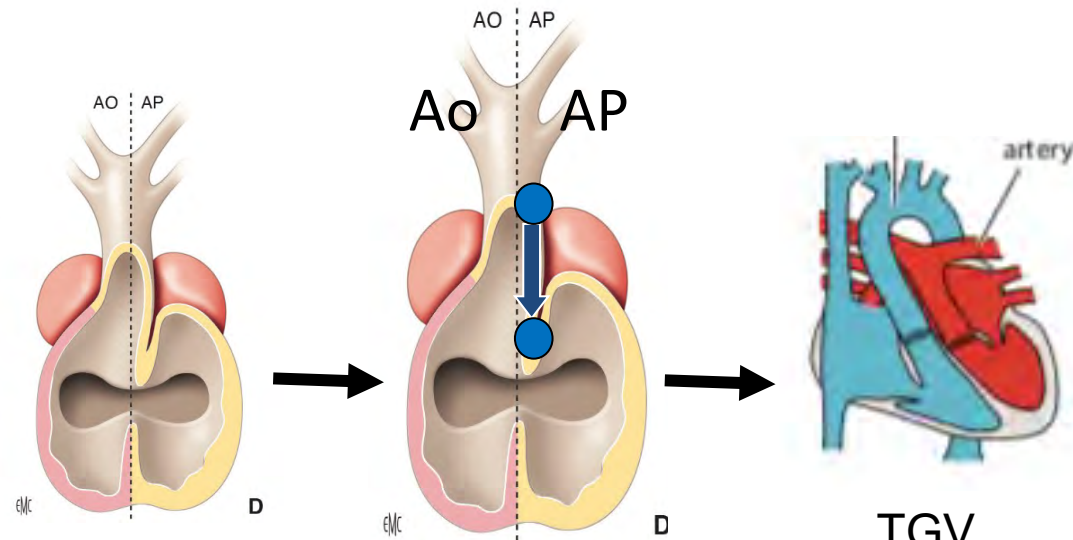


Wedging
« normal »



Cœur nl

Wedging
« inversé »



TGV

VDDI : mécanismes embryologiques - 3 groupes (Van Praagh)

Groupe 1 : VDDI avec anomalies seulement au niveau du conotruncus = **VDDI « tardifs » par insuffisance de wedging**

Groupe 2 : VDDI avec anomalies du conotruncus + des ventricules (VG) et des valves AV = **VDDI « précoces » au stade du « early looping »**

Groupe 3 : anomalies de la loop elle-même = **hétérotaxies**

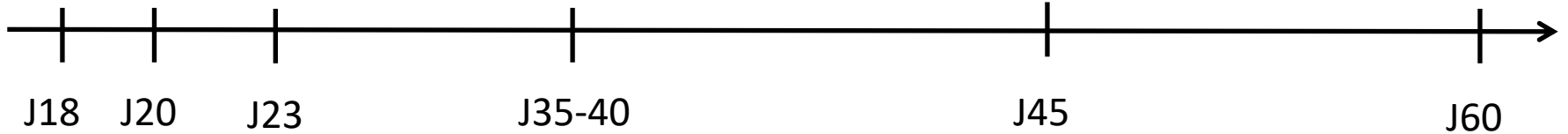
*Plus l'anomalie survient tôt dans le développement,
plus la malformation est complexe*

VDDI : mécanismes embryologiques - 3 groupes (Van Praagh)

VDDI précoces-
Anom boucle
-groupe 3

VDDI précoces-
Anom truncus et VAV-
groupe 2

VDDI tardifs –
insuf wedging-
groupe 1



J18

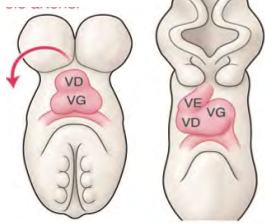
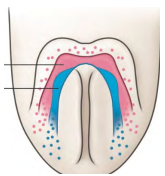
J20

J23

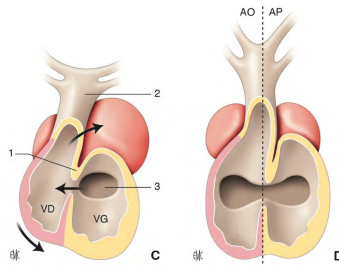
J35-40

J45

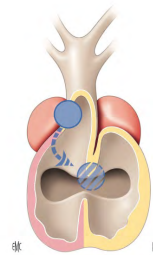
J60



LOOPING



CONVERGENCE



WEDGING



3 groupes (Van Praagh) - Implications anatomiques

- **Groupe 1 (VDDI tardifs) =**
 - Insuffisance de rotation : VDDI avec CIV sous aortique et doubly committed
 - Dextroposition aortique, Fallot
 - Crete neurale et 2nd champ cardiaque
 - Absence de rotation : VDDI avec CIV sous pulmoanire
 - TGV
 - Latéralité
- **Groupe 2 et 3 (VDDI précoces)**
 - Anomalie de situs :
 - CIV non committed
 - Malformations associées CAV++, retours veineux
 - Defaut de convergence
 - CIV non committed
 - Anomalie de developpement du VG et de la mitrale

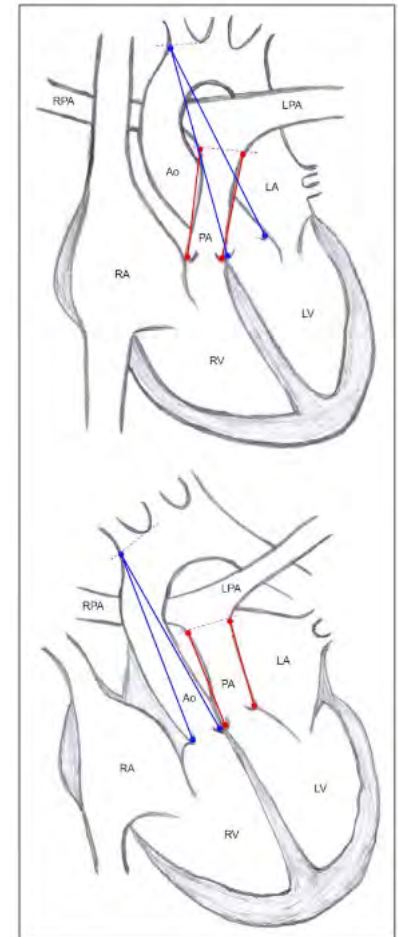
Anomalie de la voie d'éjection et morphogénèse

Journal of the American Heart Association

ORIGINAL RESEARCH

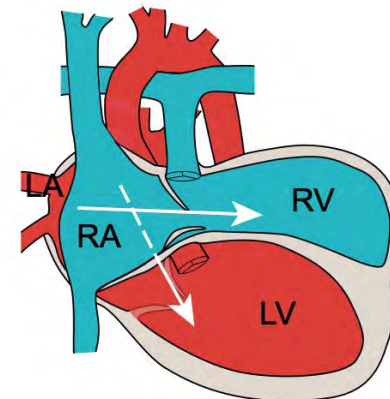
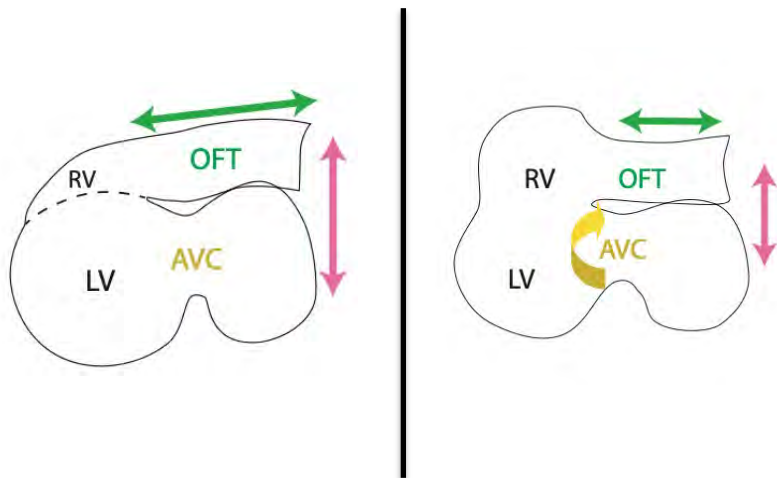
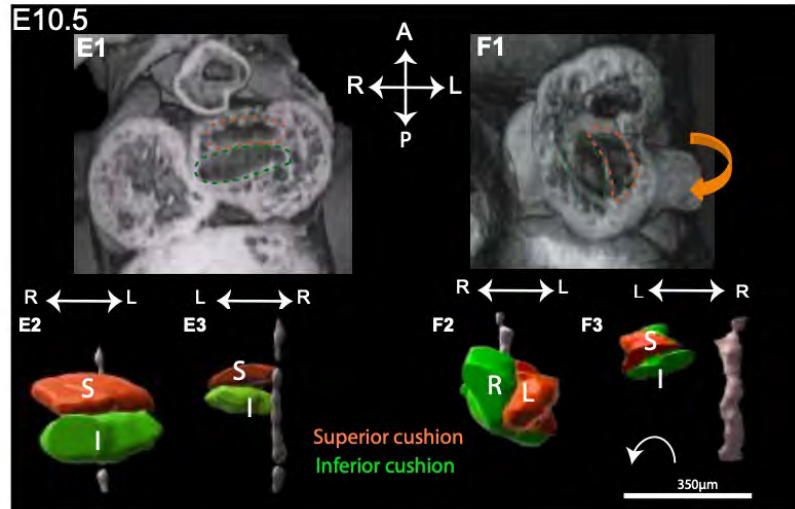
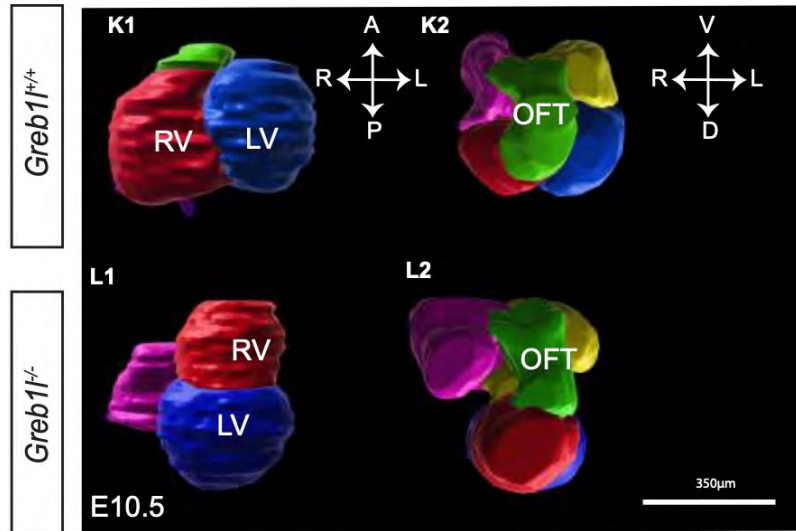
Is Transposition of the Great Arteries Associated With Shortening of the Intrapericardial Portions of the Great Arterial Trunks? An Echocardiographic Analysis on Newborn Infants With Simple Transposition of the Great Arteries to Explore an Animal Model-Based Hypothesis on Human Beings

Seham O. Omer, MD; Fahad M. Alhabshan ^{1b}, MD; Abdulraouf M. Z. Jjeh ^{1c}, MD; Natalia C. Caimbon, RN, RCCS, RCS; Carmelita C. Enriquez, RN, RCCS; Jörg Männer ^{1b}, MD, PhD*; Talat Mesud Yelbuz ^{1c}, MD, PhD*



TGV -> Defaut de croissance de la voie d'éjection?

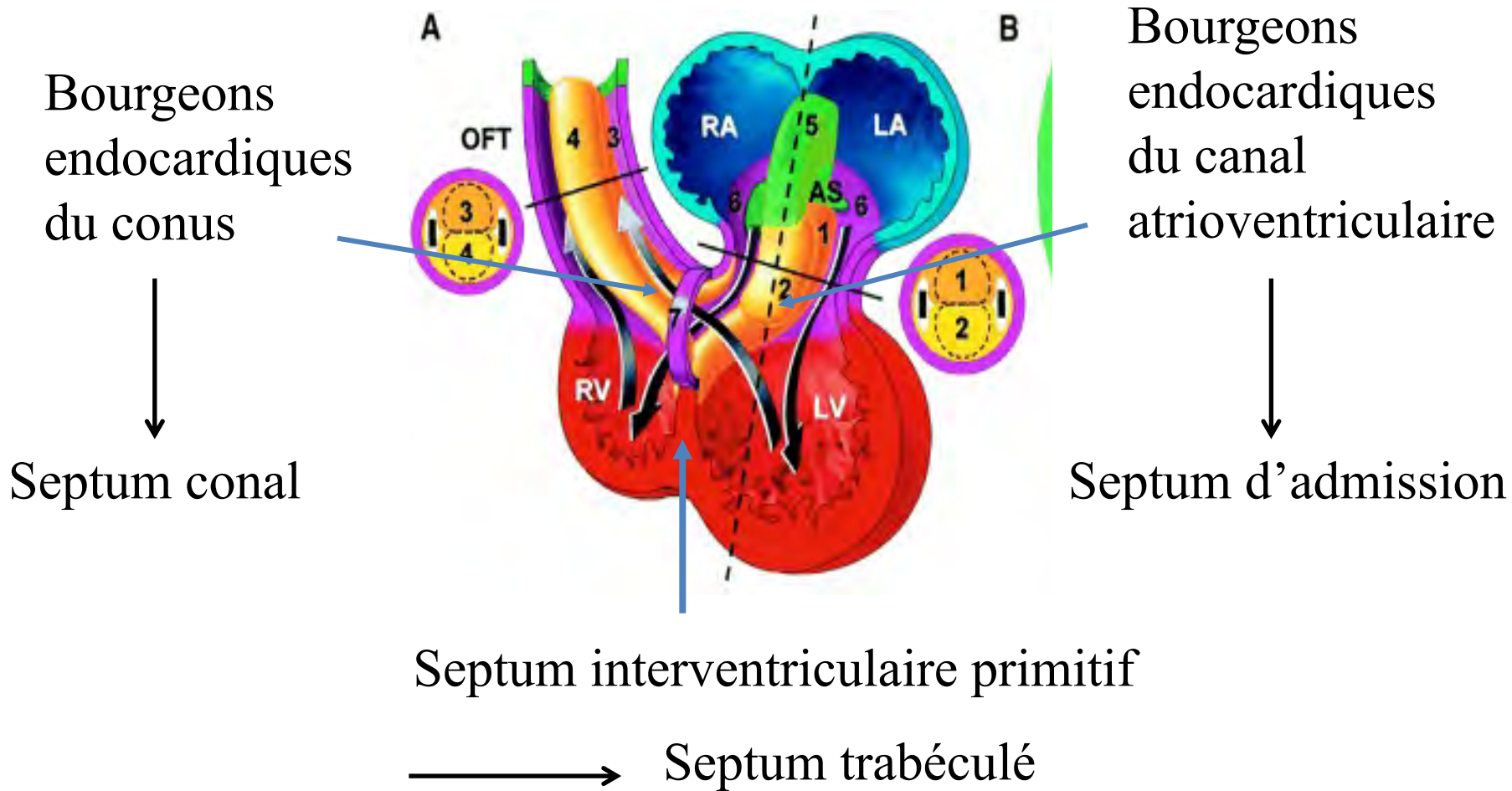
Anomalie de la voie d'éjection et morphogénèse



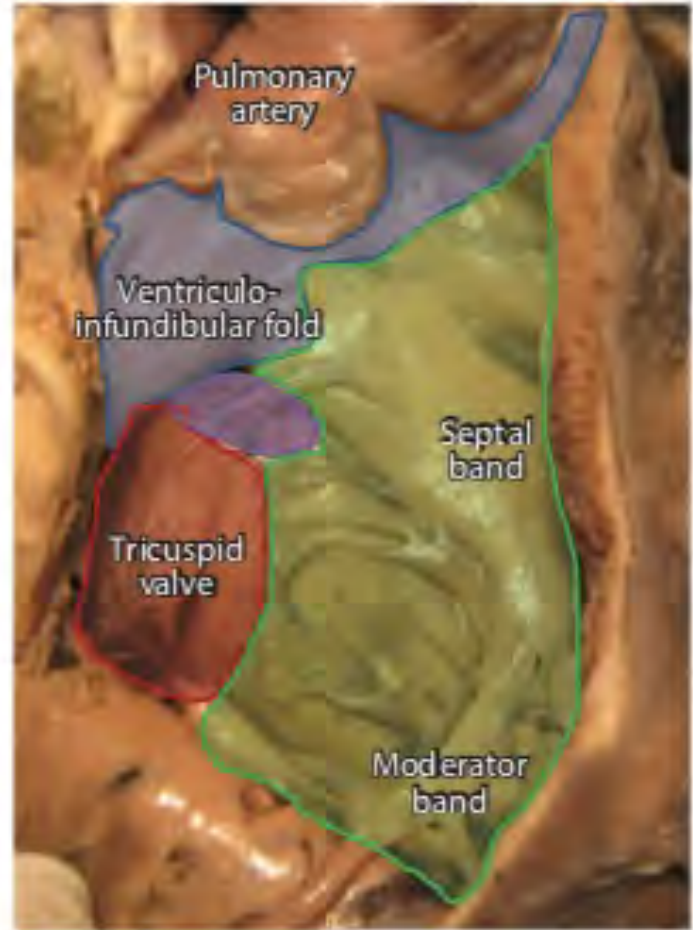
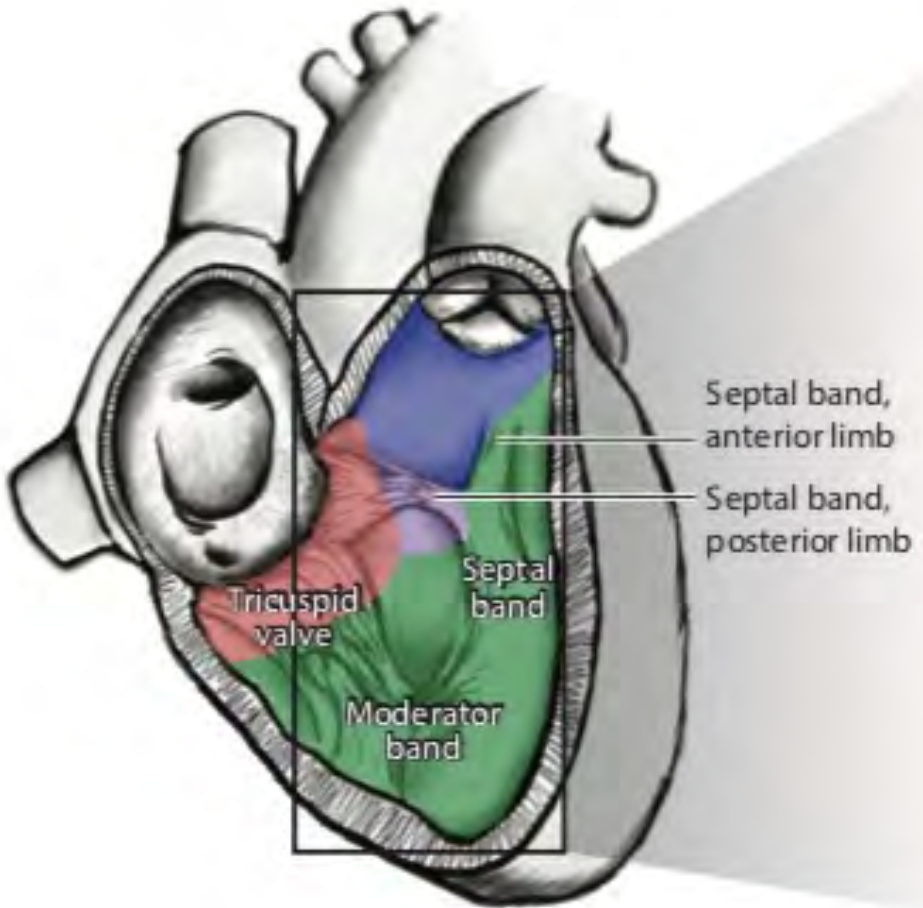
Criss cross -> Defaut de croissance de la voie d'éjection

Septation ventriculaire

Formation du septum interventriculaire



Formation du septum interventriculaire : les 4 type de CIV



VSD classification (ICD-11)

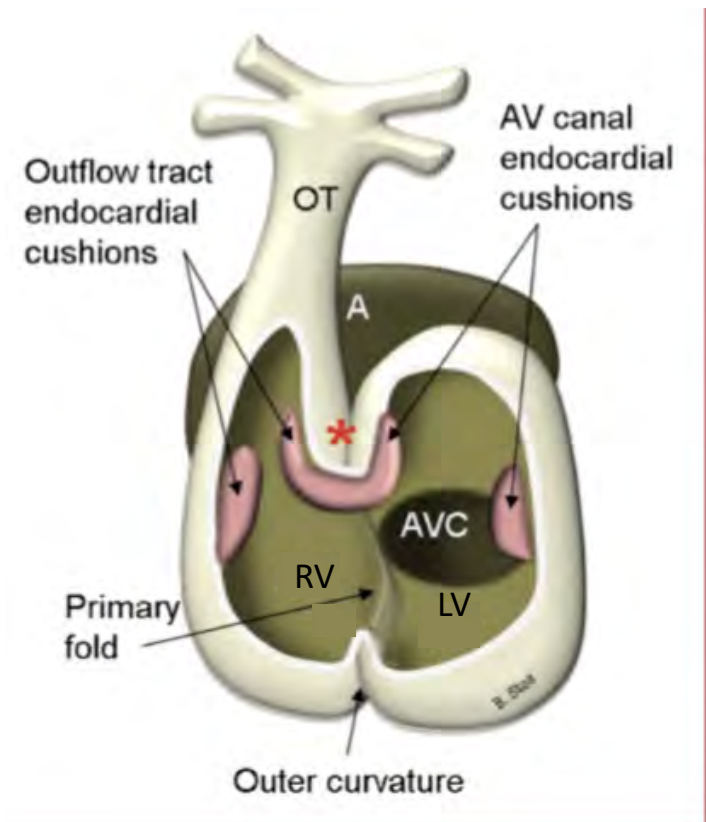
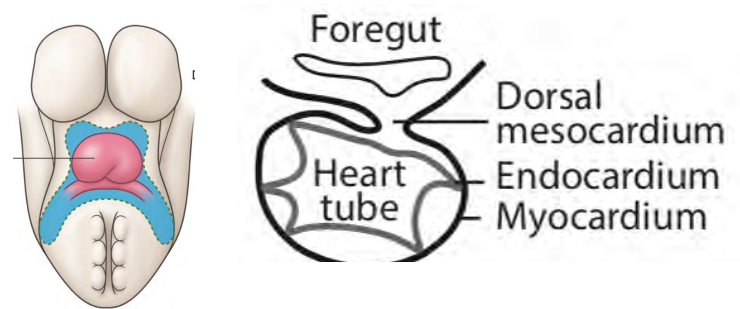
- Outlet
- Inlet
- Trabecular (muscular)
- Central perimembranous

Formation des valves

Bourgeons endocardiques

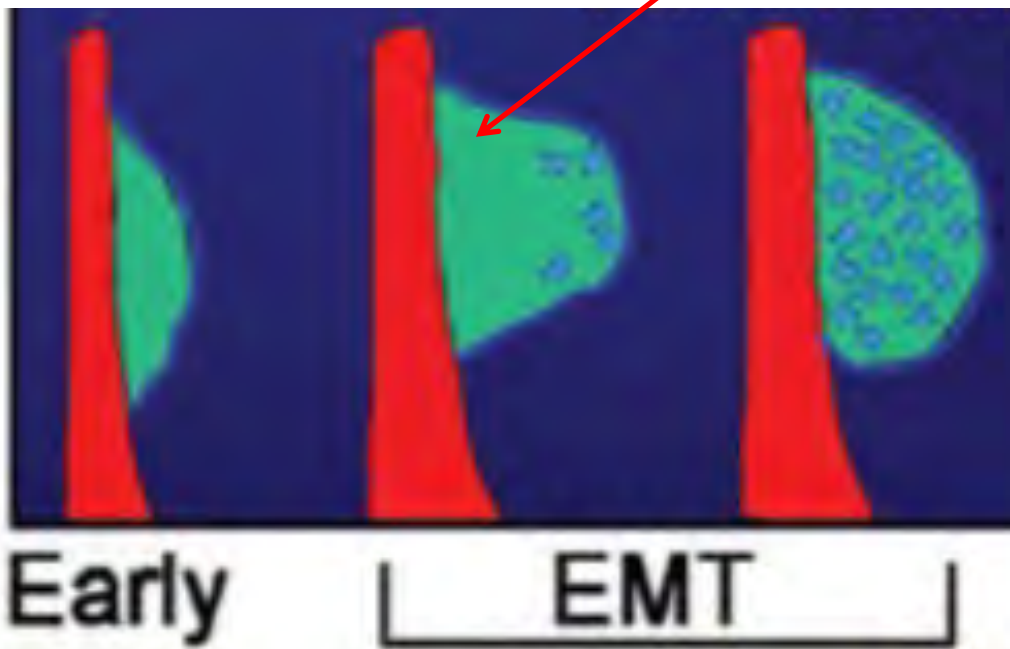
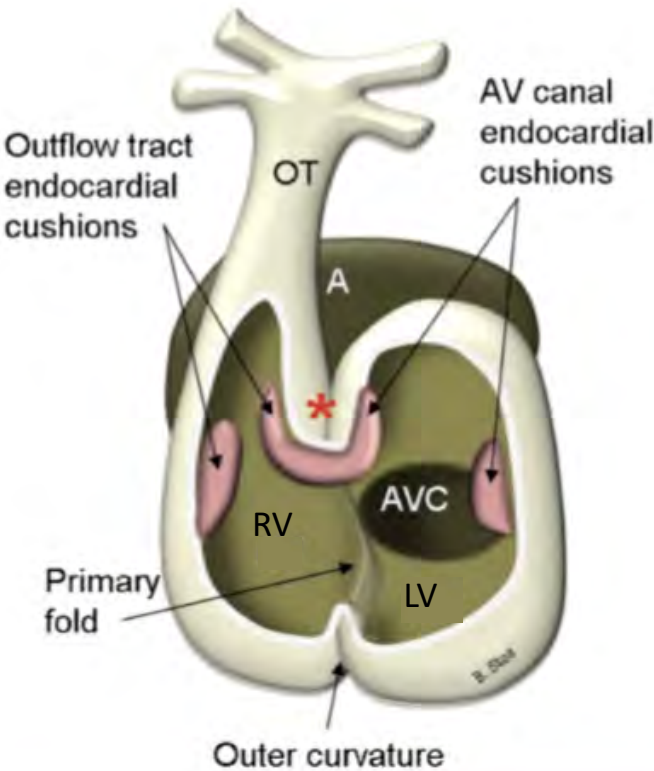
Formation des bourgeons endocardiques

- Tube cardiaque primitif : deux couches cellulaires (myocarde et endocarde) séparées par la gelée cardiaque
- Loop (J23) : la gelée cardiaque disparaît des cavités, reste au niveau des segments de jonction (canal AV, voie d'éjection)
- Position des futures valves par rapport aux cavités = BMP2, TBX2



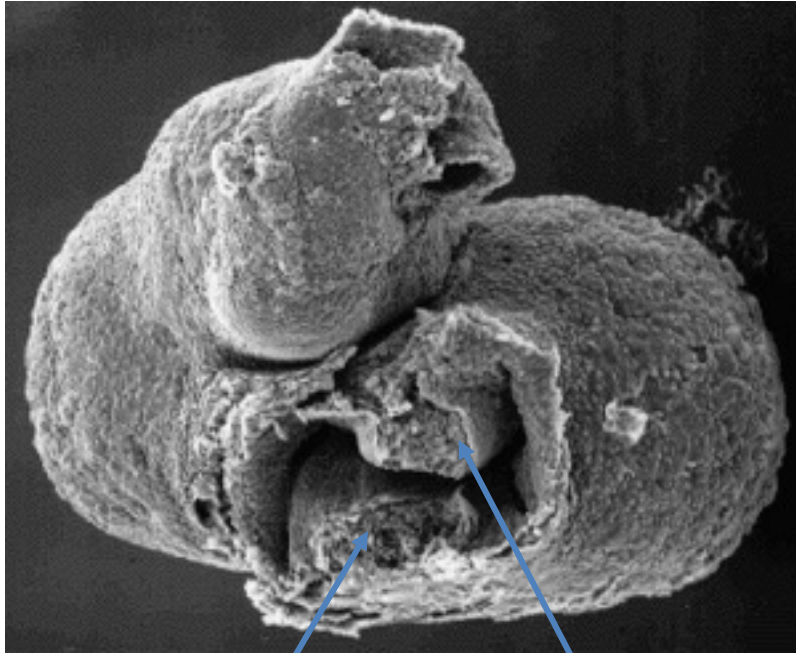
Formation des bourgeons endocardiques

Cellules mesenchymateuse



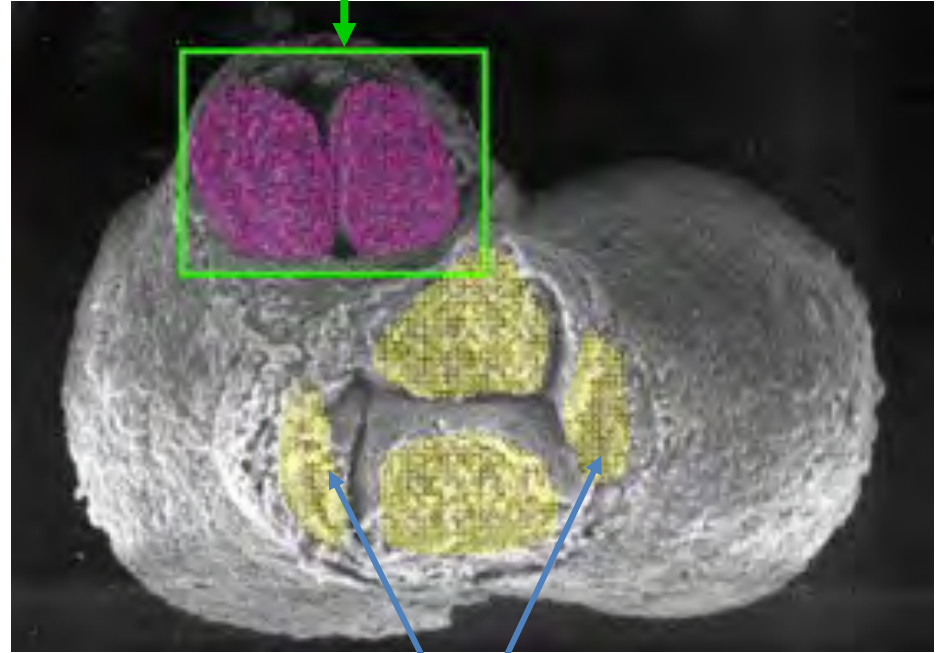
Transition epithelio-mesenchymateuse

Bourgeons endocardiques



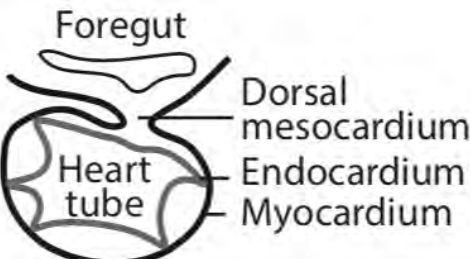
Bourgeon inférieur Bourgeon supérieur
→ De l'endocarde

Bourgeons du conus



Bourgeons latéraux
→ De l'endocarde et epicarde

Bourgeons endocardiques



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



← Signaux myocarde

Cellule endocardiques : transformation épithélio-mésenchymateuse



Formation des bourgeons endocardiques

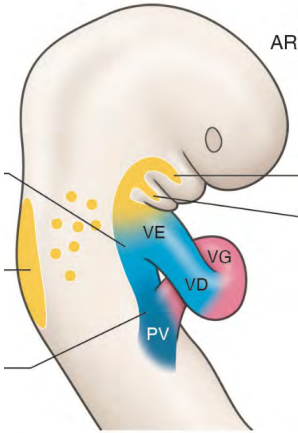


← Cretes neurales
← Epicarde

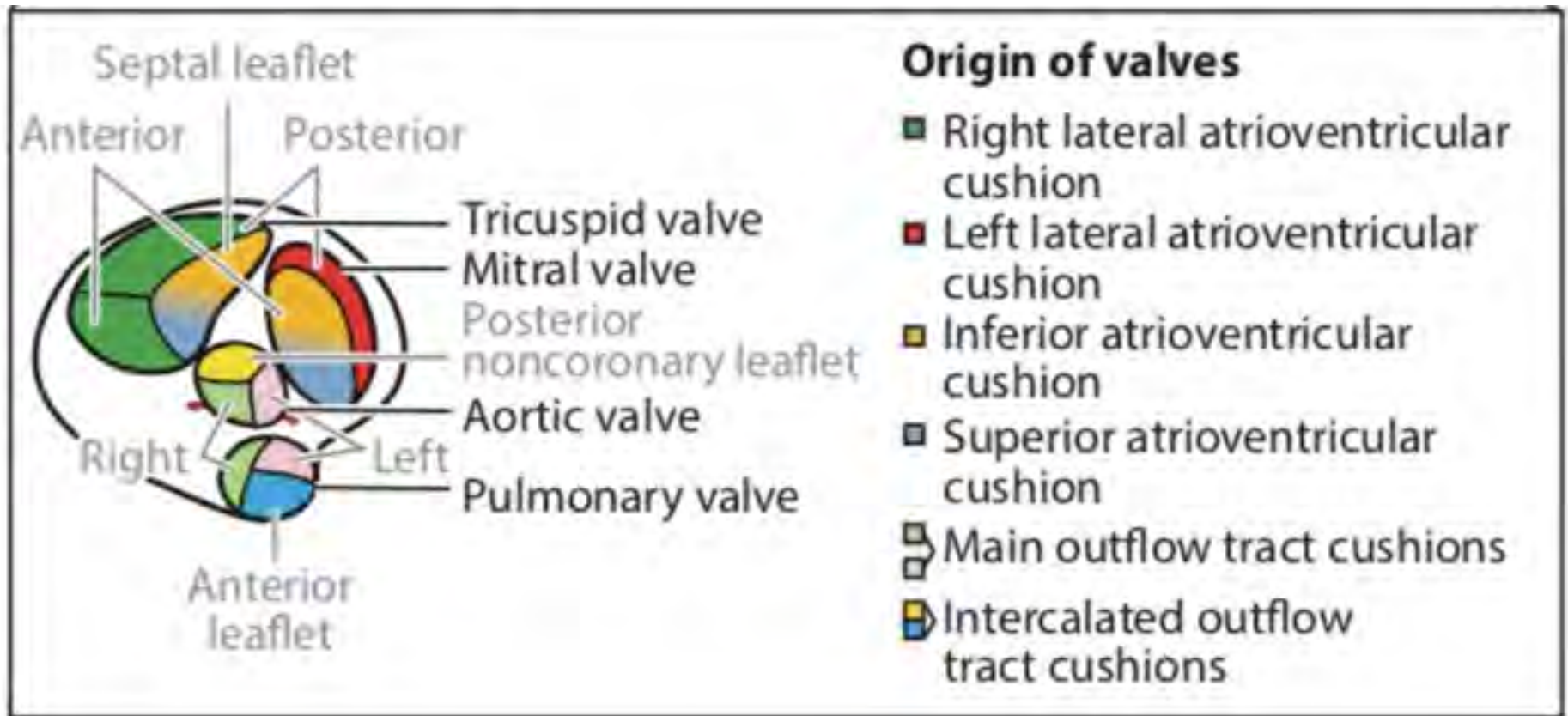
Myocardialization (muscularisation)



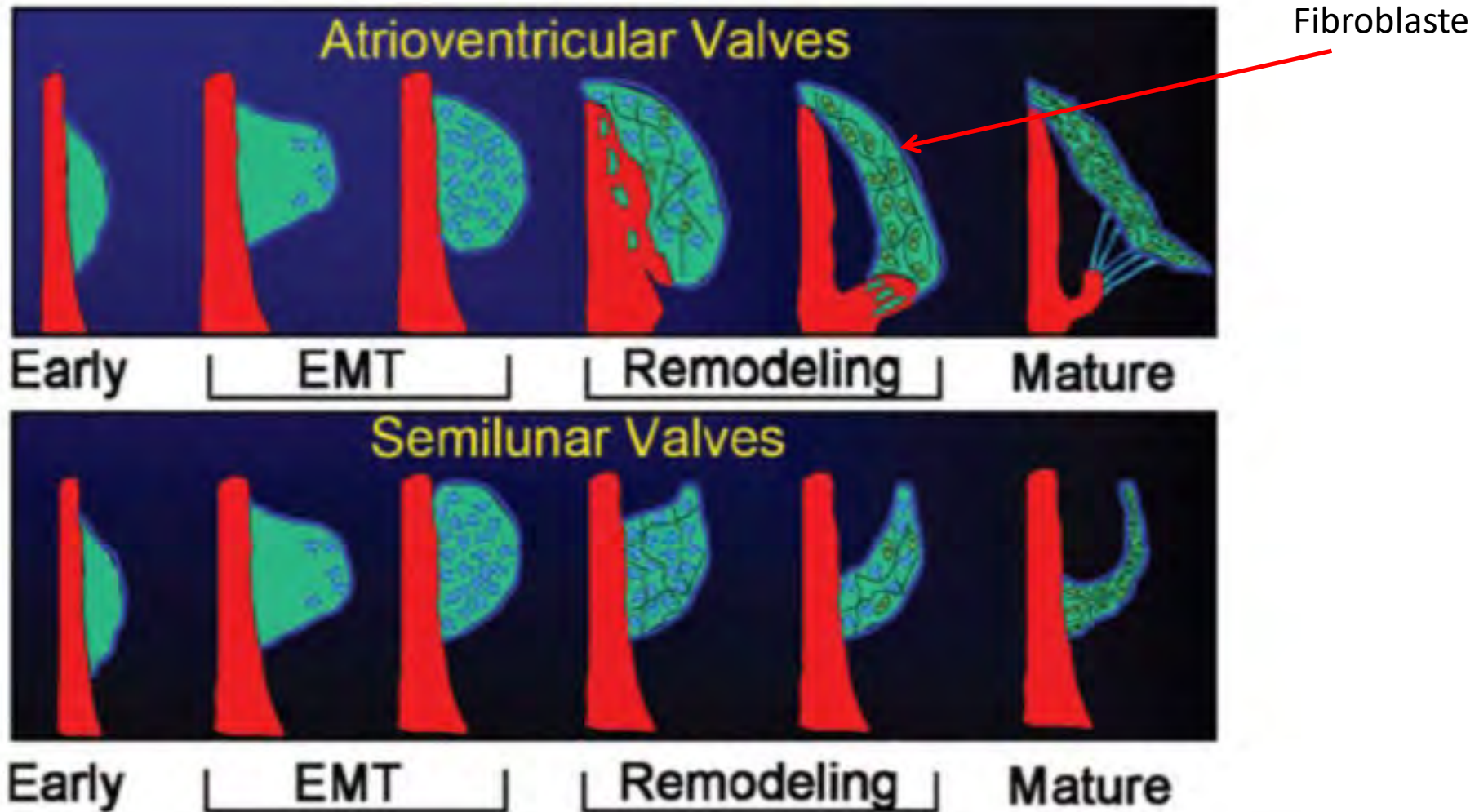
SEPTATION CONOTRUNCUS ET CAV



Bourgeons endocardiques



Formation des valves auriculoventriculaires



Transition epithelio-
mesenchymateuse

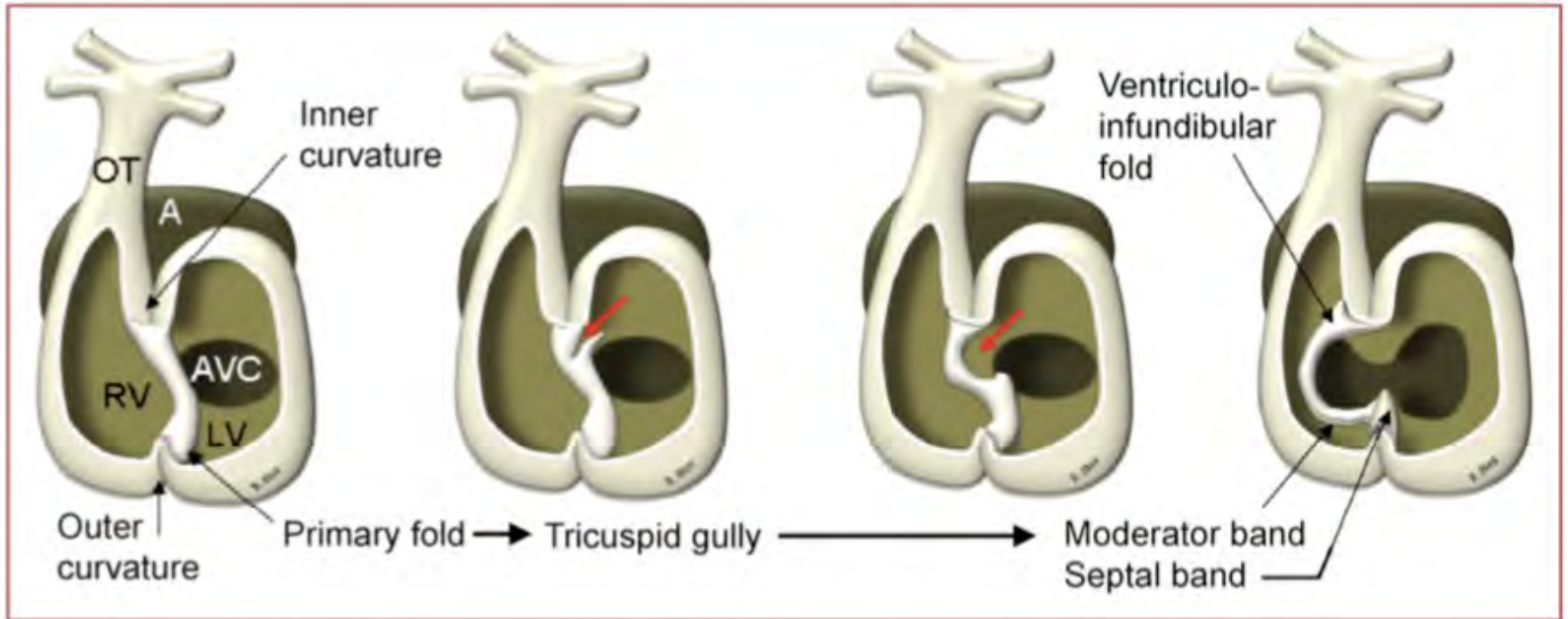
Remodelage et
delamination

Développement de la jonction AV droite

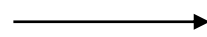
Courbure interne



Bande pariétale (ventriculo-infundibular fold)



Primary fold
(anneau primitif)

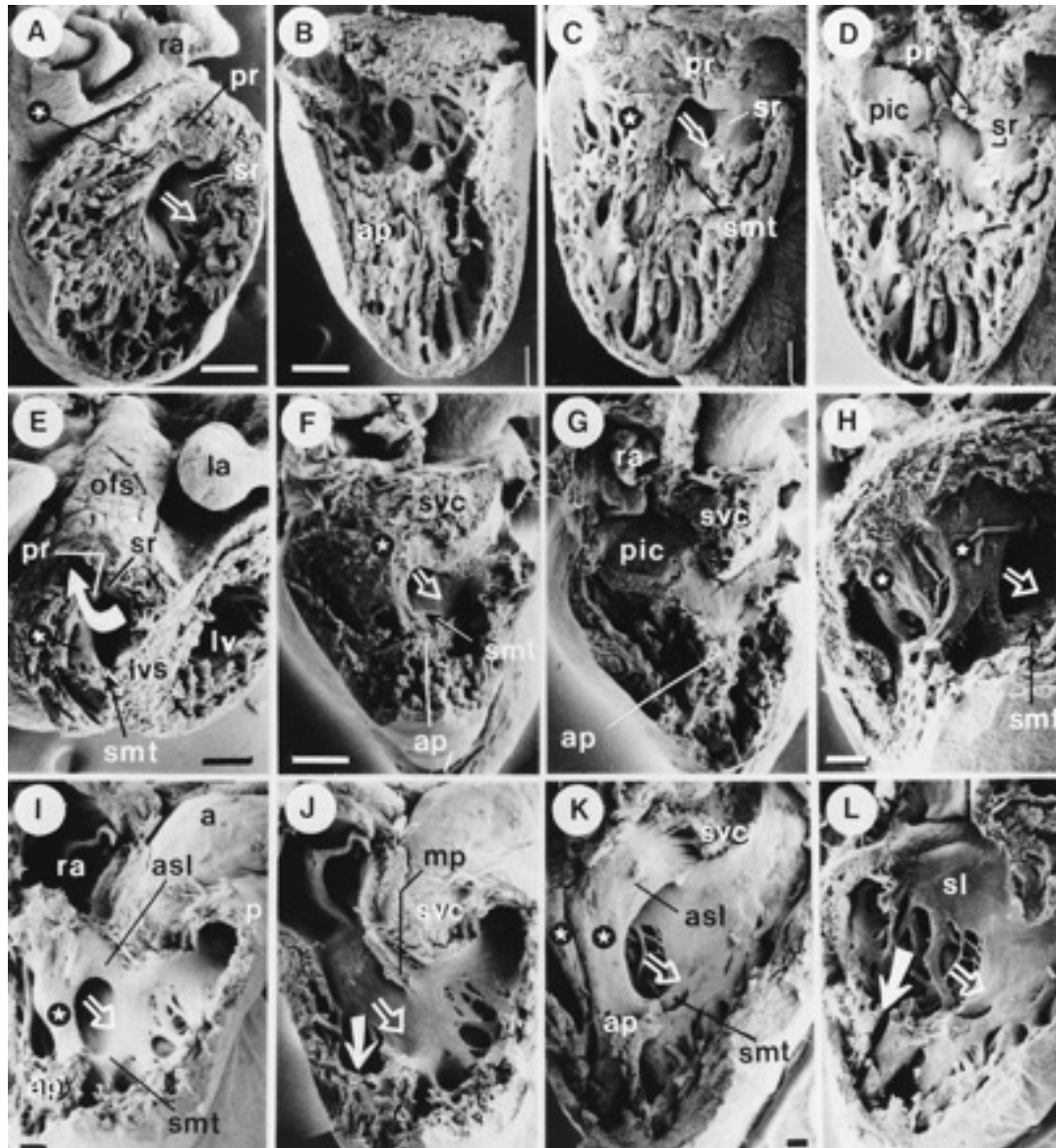


Entonnoir
tricuspide

+

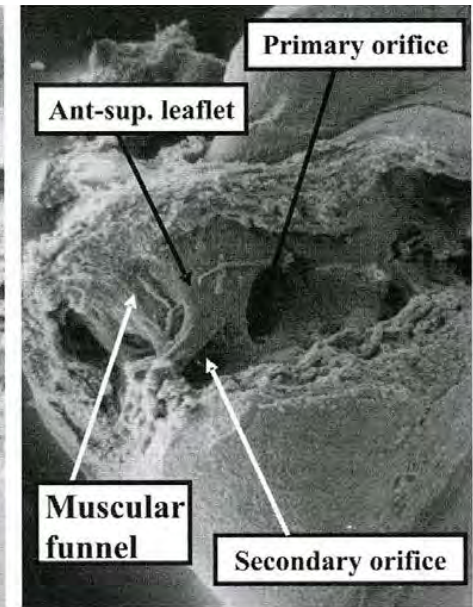
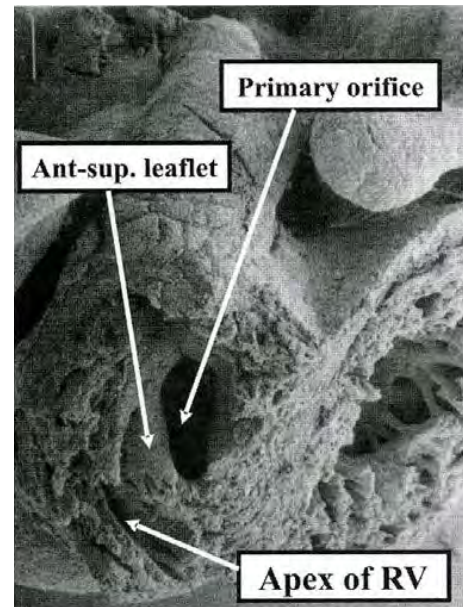
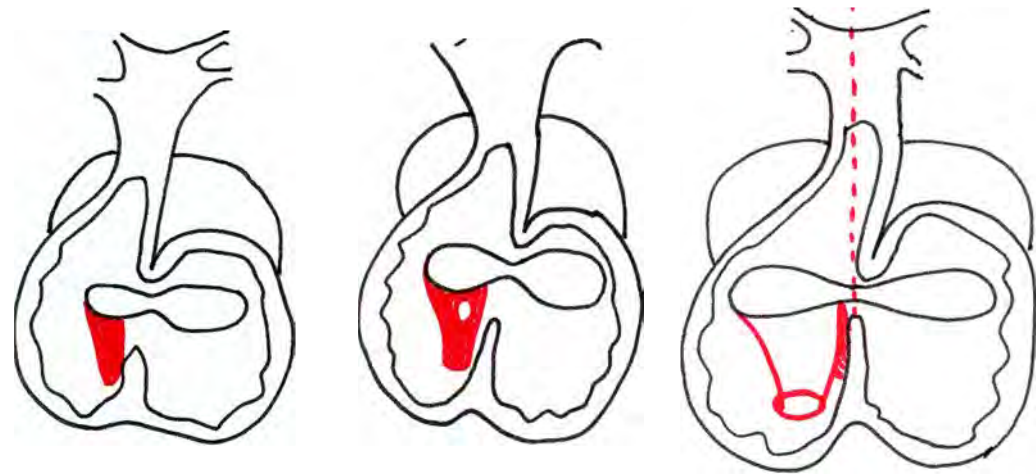
Bande modératrice
Bande septale

Formation de la tricuspide



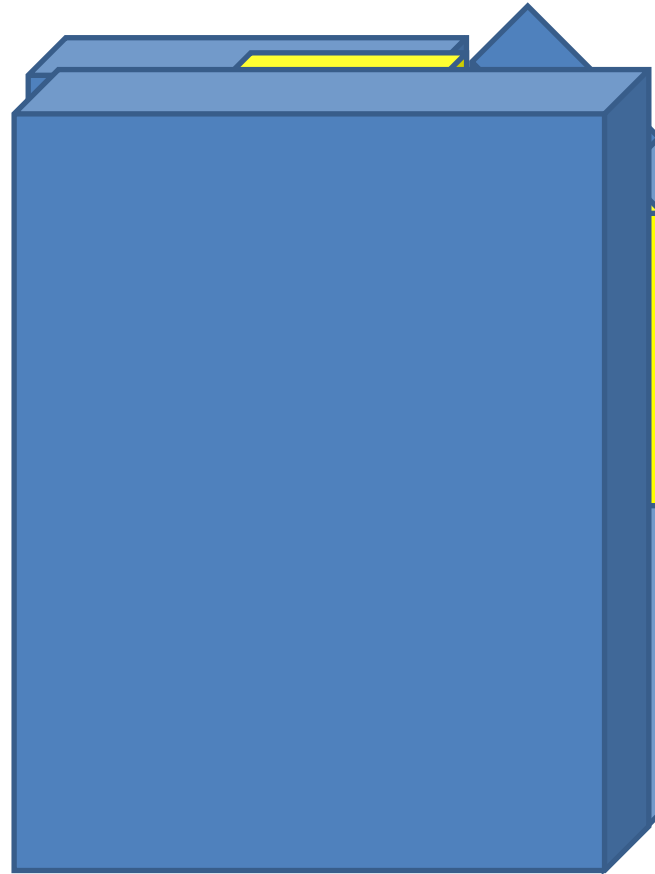
Formation de la tricuspide

- 7 semaines : feuillets antérieur et inférieur
- 10 à 12 semaines : feuillet septal
- Quand le feuillet antérieur commence à apparaître, l'orifice tricuspide est antérieur
- Formation du feuillet antérieur : l'orifice devient inférieur
- Ancien orifice antérieur : devient la commissure antéroseptale

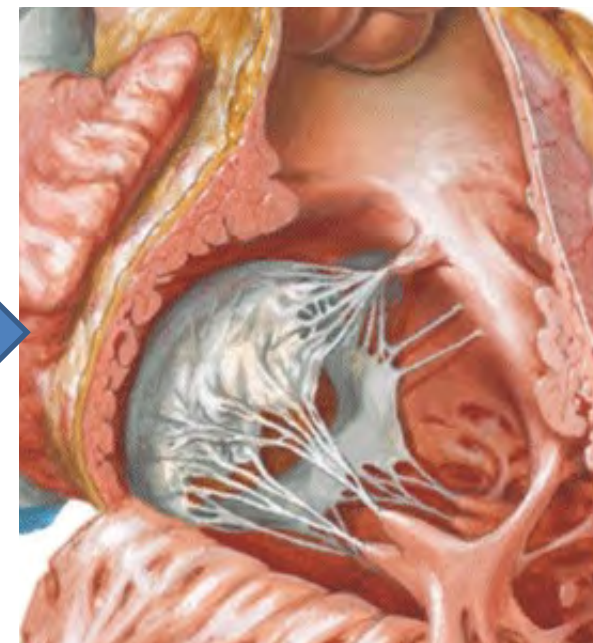
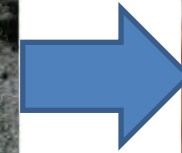
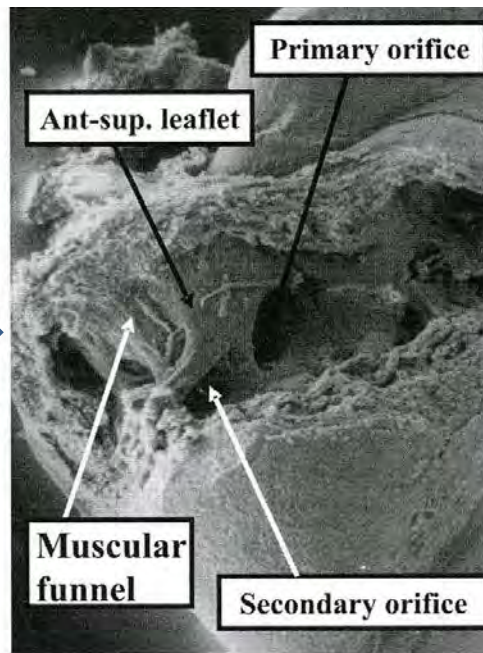
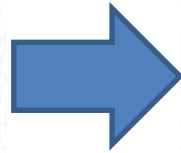
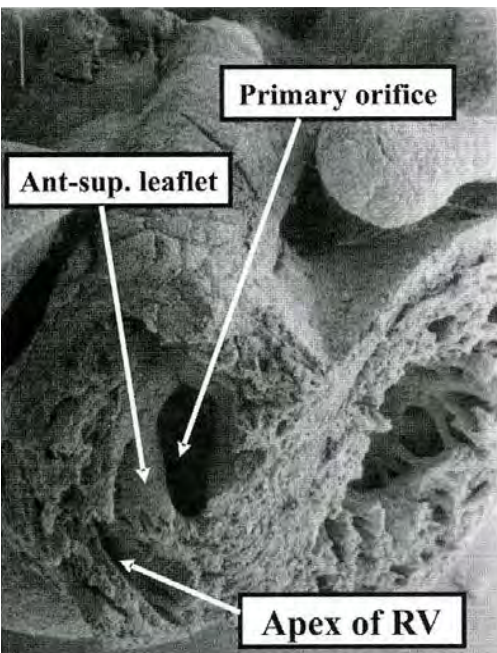


L'entonnoir tricuspide

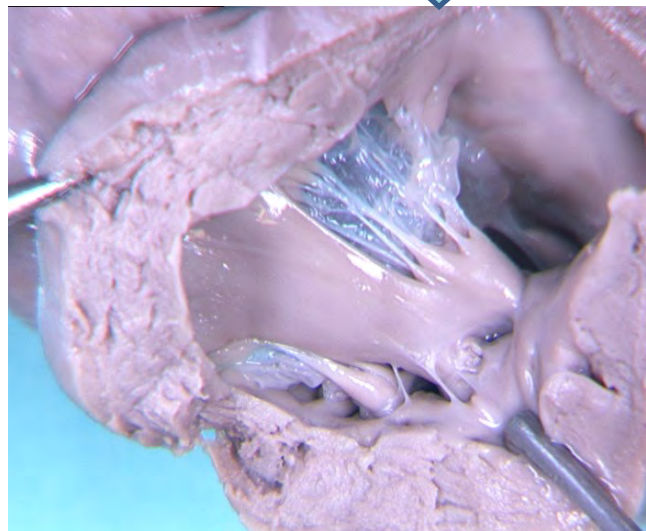
- Trois parois : 3 feuillets de la tricuspide
- Antérieure : libre à l'intérieur du VD
- Inférieure = paroi inférieure du VD
- Septale = paroi septale du VD



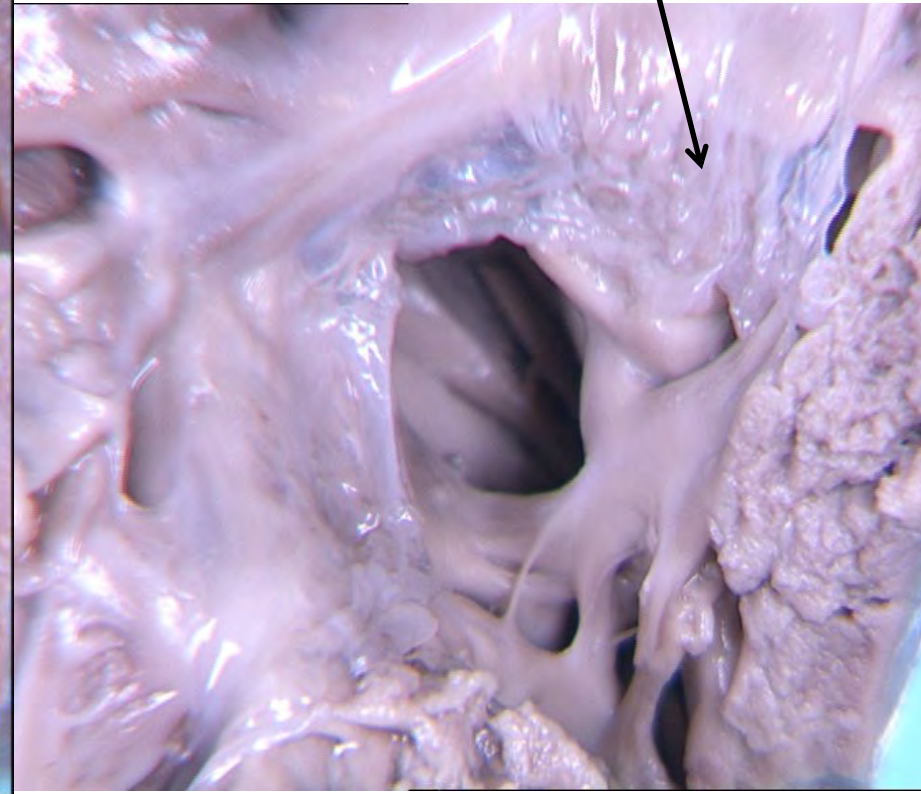
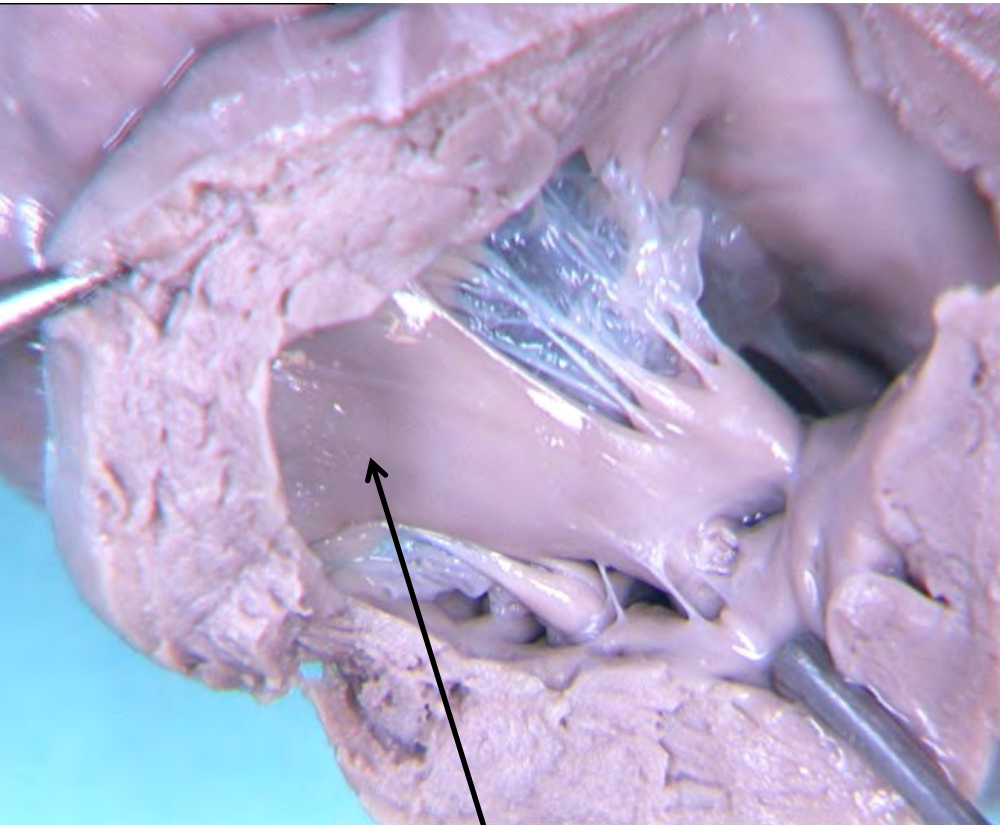
Valve tricuspide : arrêt du développement



Arrêt du développement



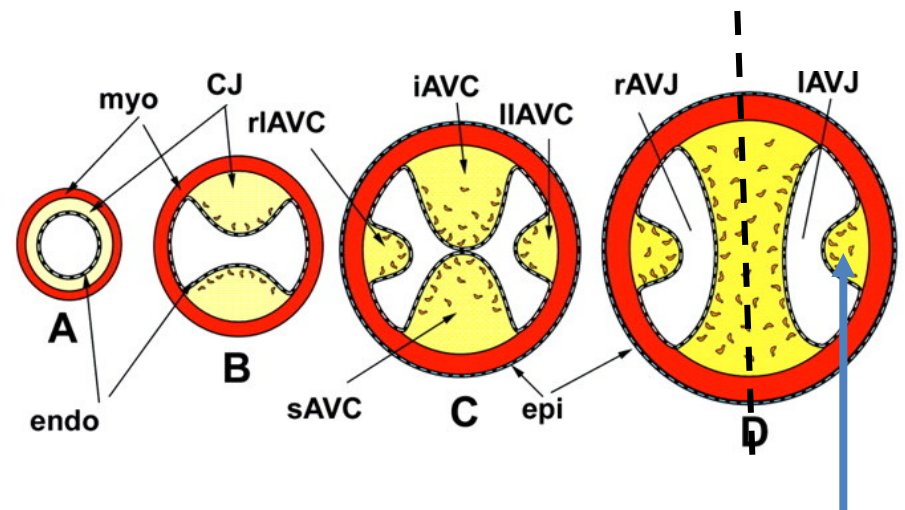
Défaut de délamination du feuillet antérieur de la tricuspide



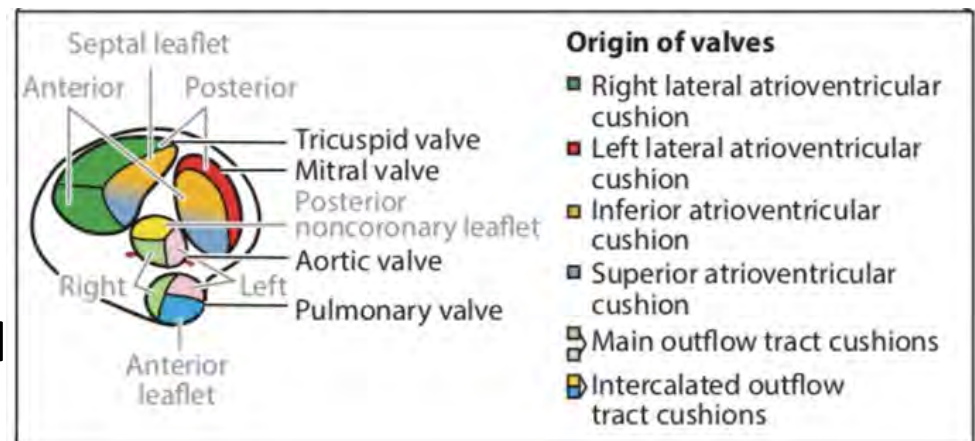
Paroi antérieure de l'entonnoir tricuspide

Formation de la valve mitrale

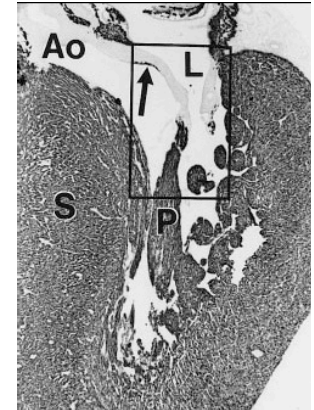
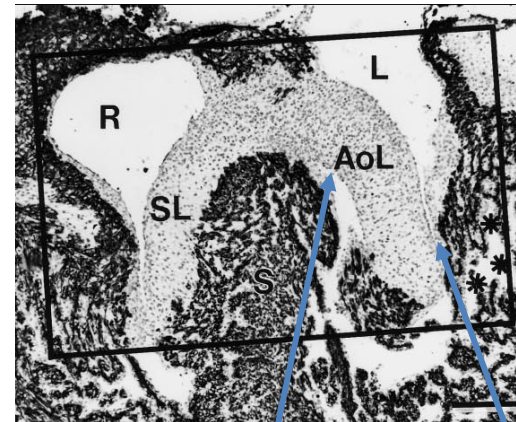
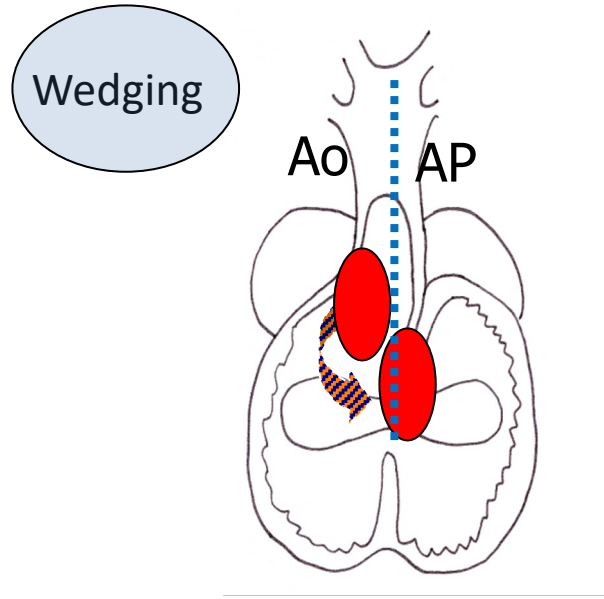
- Feuillet mural :
dérivé du bourgeon latéral
- Feuillet aortique :
fusion des
bourgeons
endocardiques
supérieur et inférieur



Feuillet mural



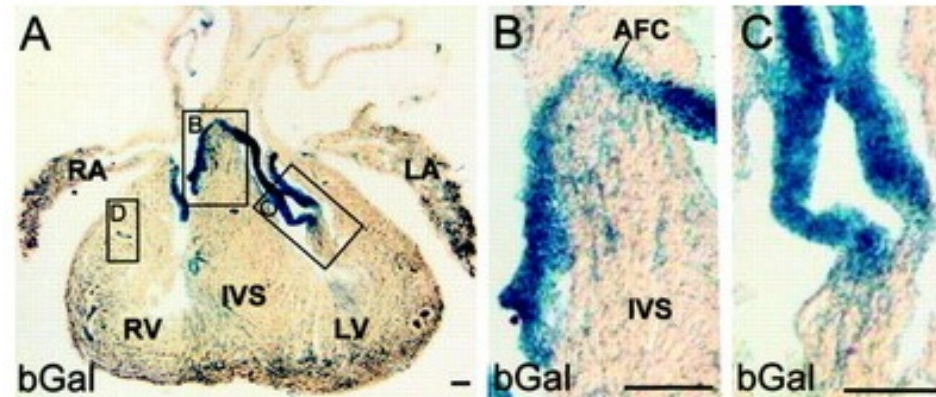
Formation de la valve mitrale



Feuillet septal

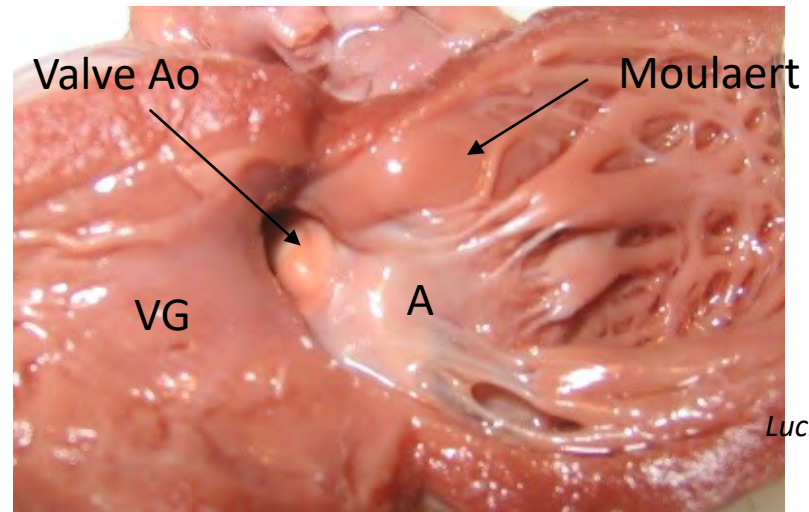
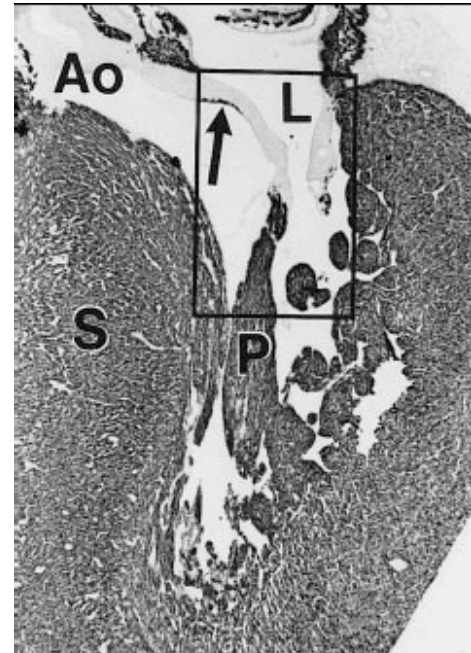
Feuillet mural

- Feuillet mural : délamination
- Feuillet aortique : pas de composante musculaire



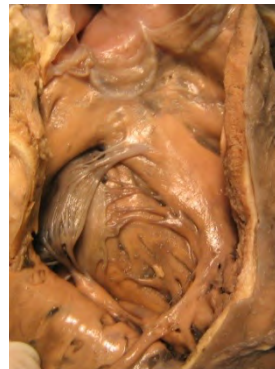
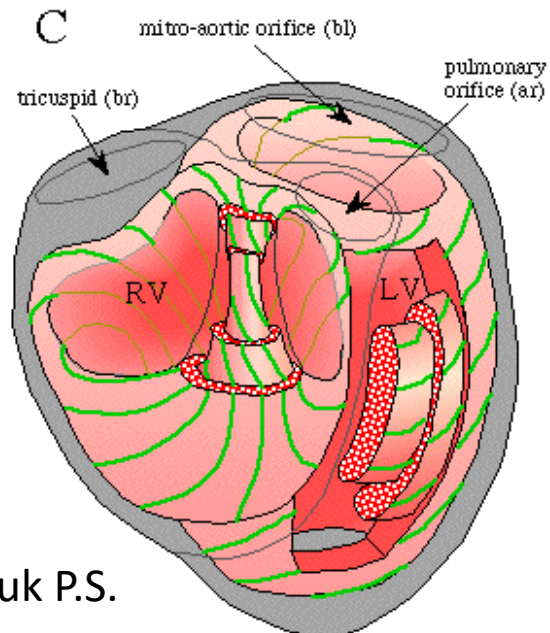
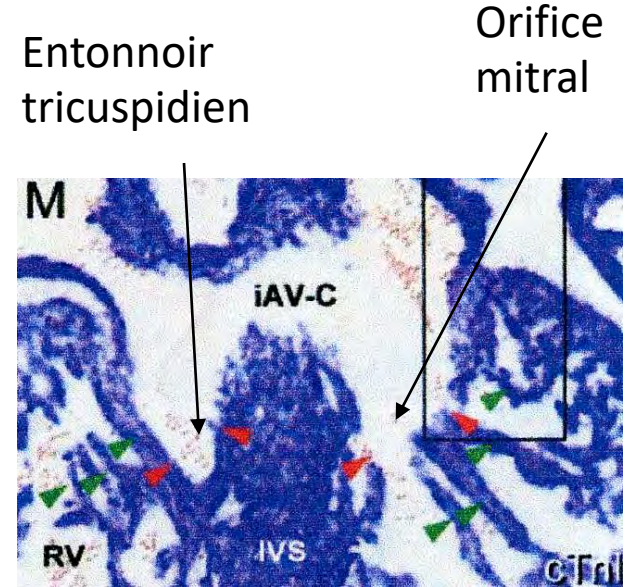
Formation de la valve mitrale

- Formation de la continuité mitro-aortique
- Disparition des dérivés de la courbure interne (persistance = muscle de Moutaert)



Formation des piliers

- Orientation des fibres myocardiques : différente selon le ventricule
 - VD : circonférentielle
 - VG : radiale
- Compaction du myocarde trabéculé



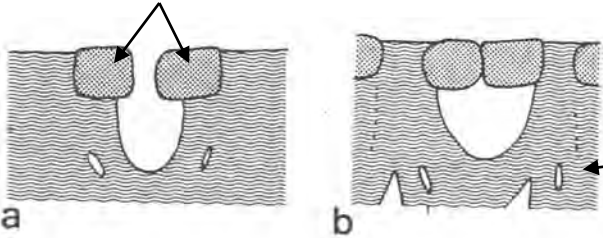
Jouk P.S.



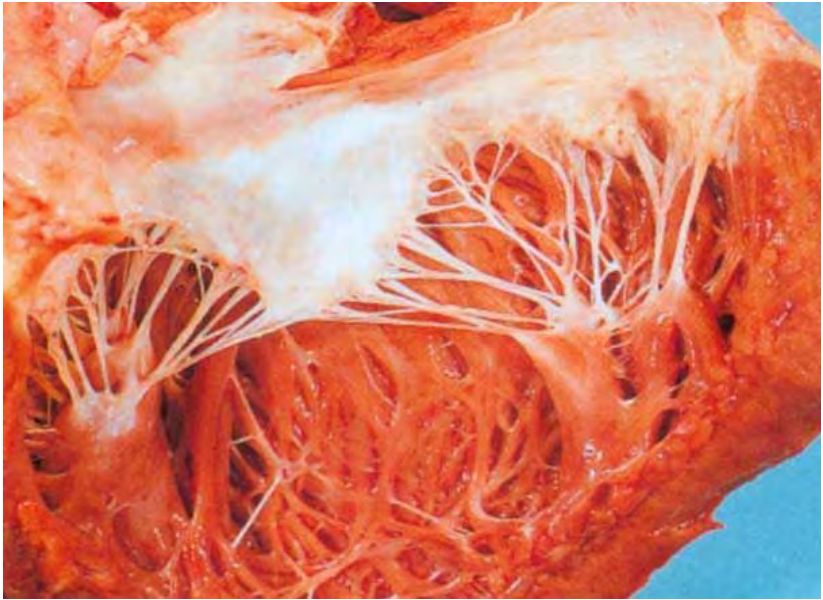
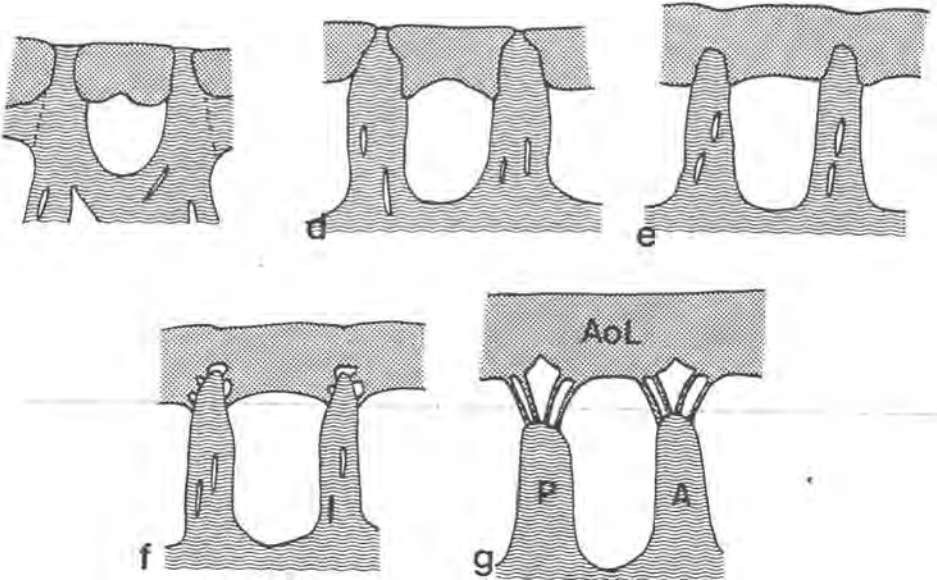
Lucile Houyel

Formation des piliers mitraux

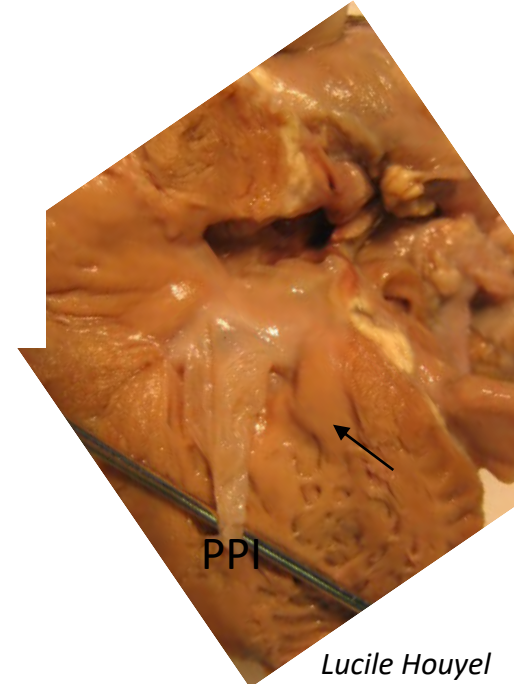
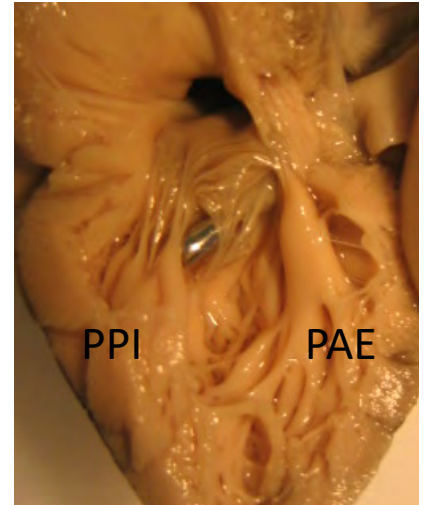
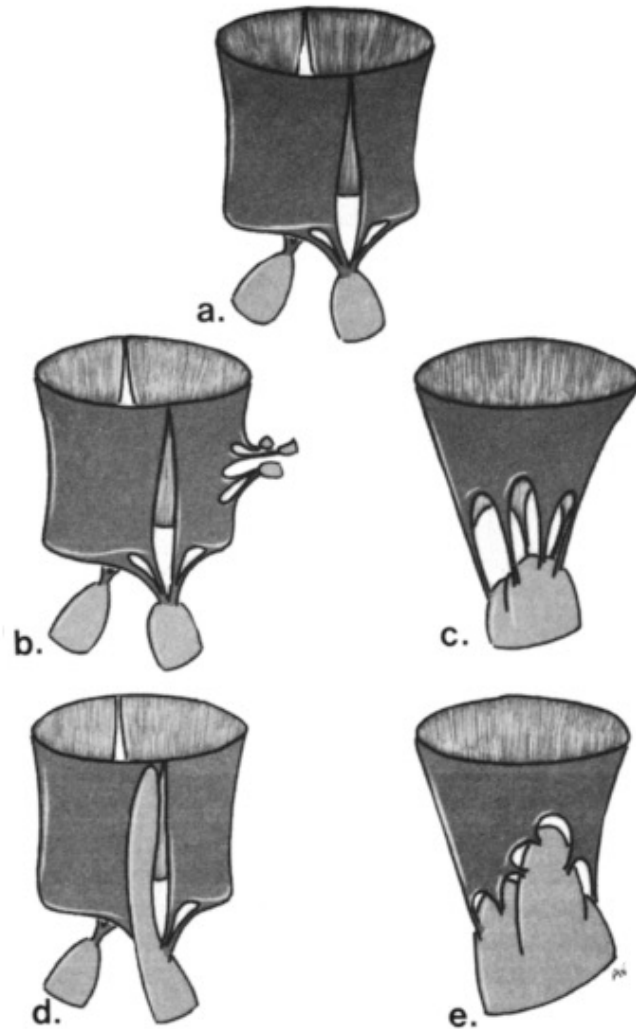
Bourgeons endocardiques



Myocarde ventriculaire



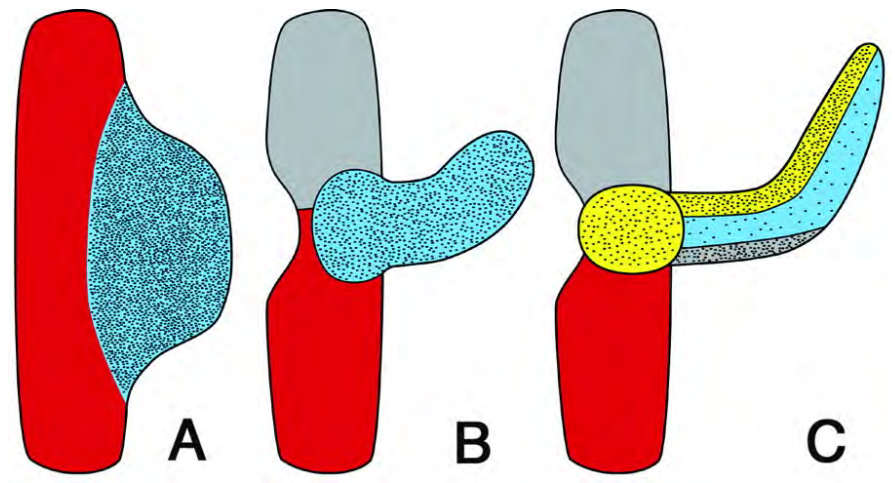
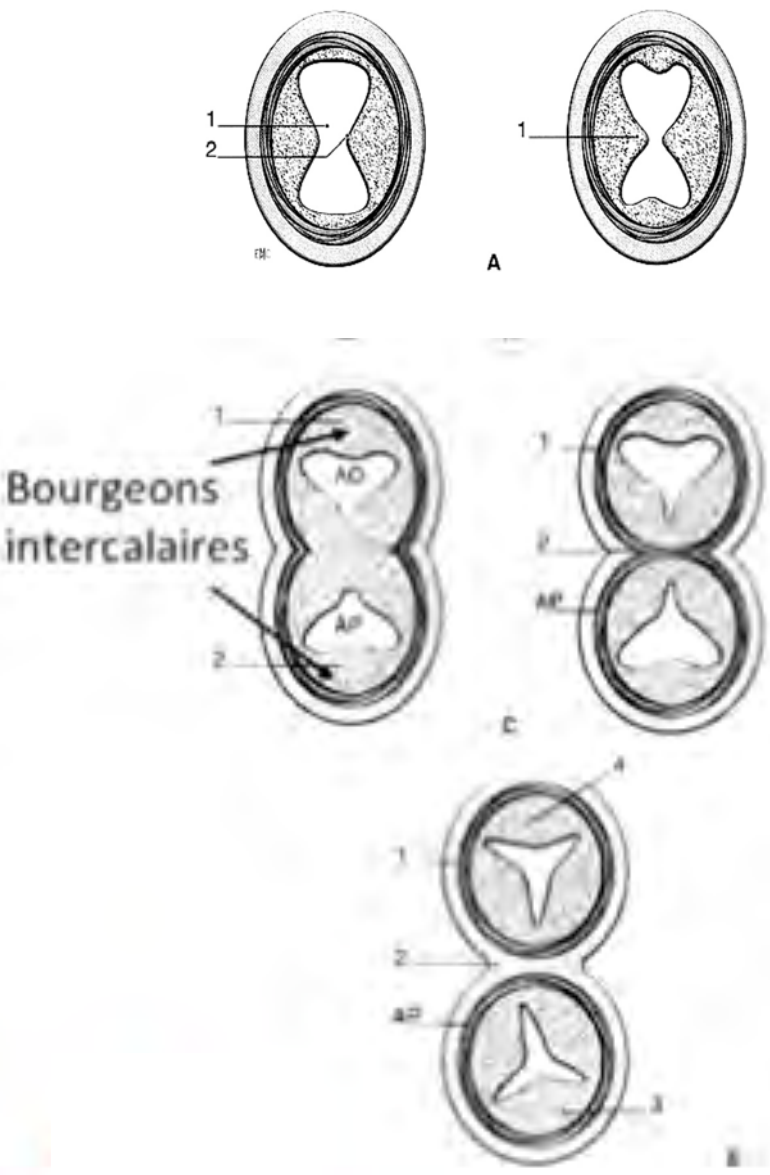
Formation des piliers : parachute ou équivalent de parachute



Wenink et AL 1986

Lucile Houyel

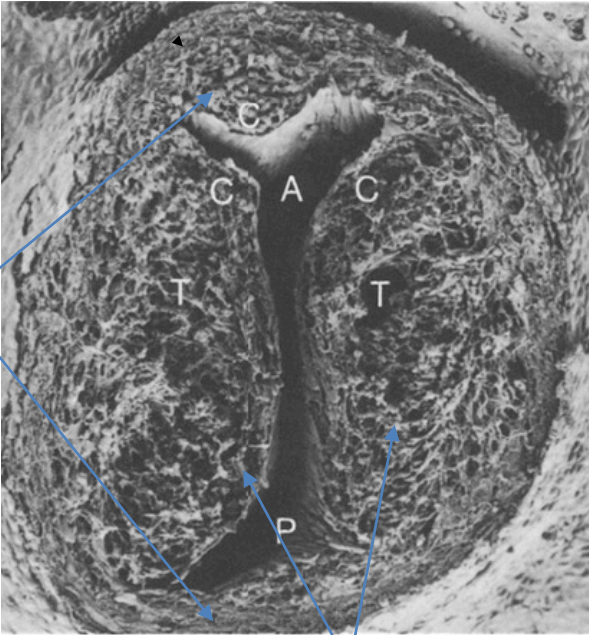
Formation des valves aortiques et pulmonaires



Hintonjr et Al 2006

- Fusion des bourgeons conotruncaux sur la ligne médiane : feuillets droit et gauches des valves AO et pulmonaires
- Affinement progressif des feuillets pendant la vie foetale
- Les deux valves sont morphologiquement identiques

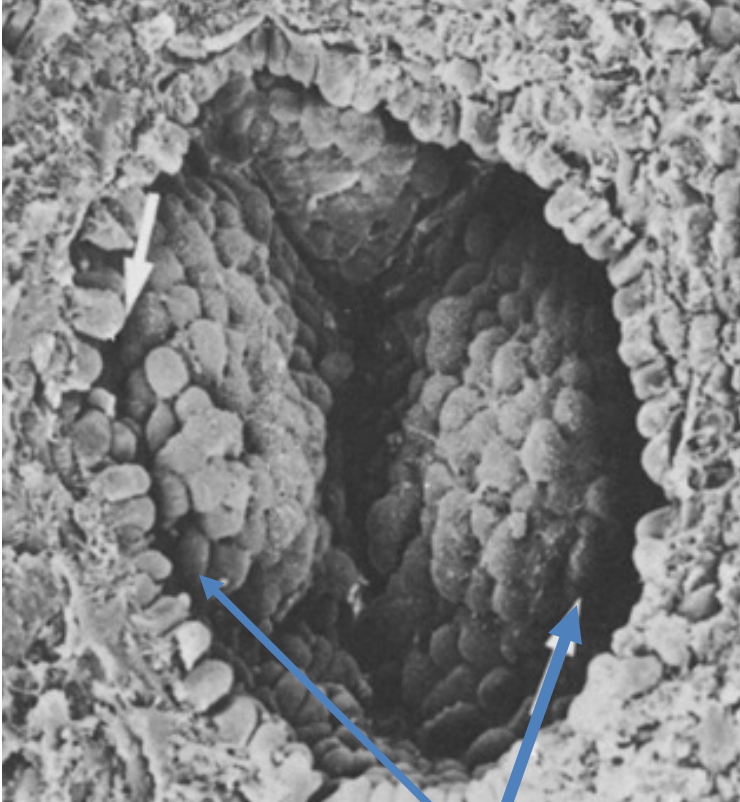
Formation des valves semilunaires



Bourgeons intercalaires

Bourgeons latéraux

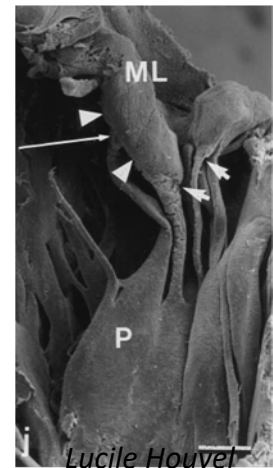
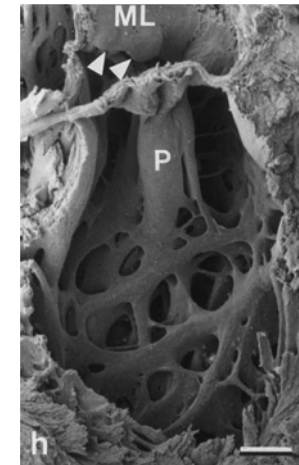
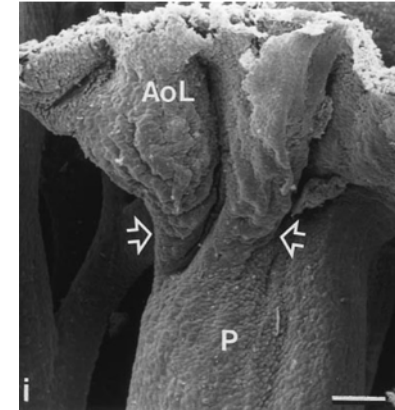
Hurle JM et al. Anat Embryol 1980



Ebauche des sinus de Valsalva
(excavation : apoptose)

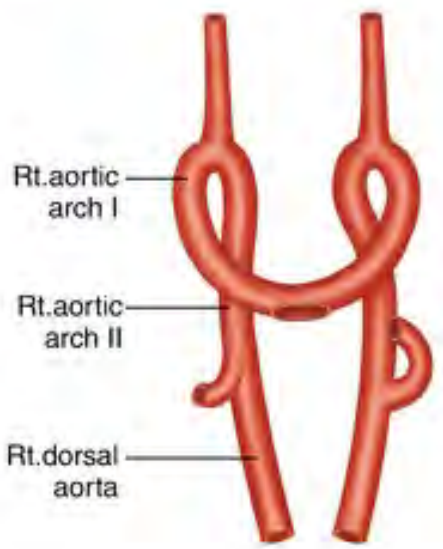
Formation des valves cardiaques : rôle de l'apoptose

- Dernière étape
- Apoptose nécessaire pour :
 - Sculpter et affiner les feuillets valvulaires
 - Faire disparaître les cellules myocardiques des valves
 - Dégager les piliers du myocarde ventriculaire environnant

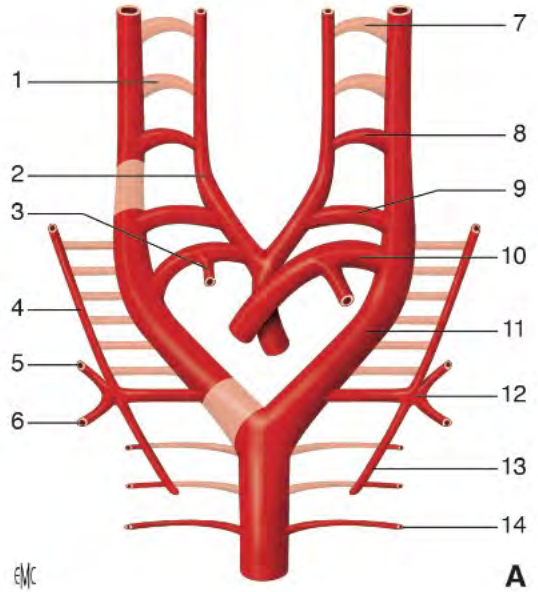


Formation des arcs aortiques

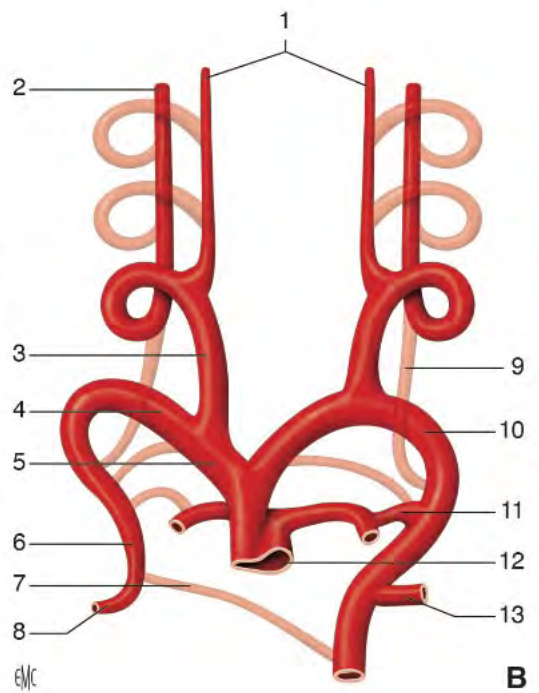
Formation des arcs aortiques



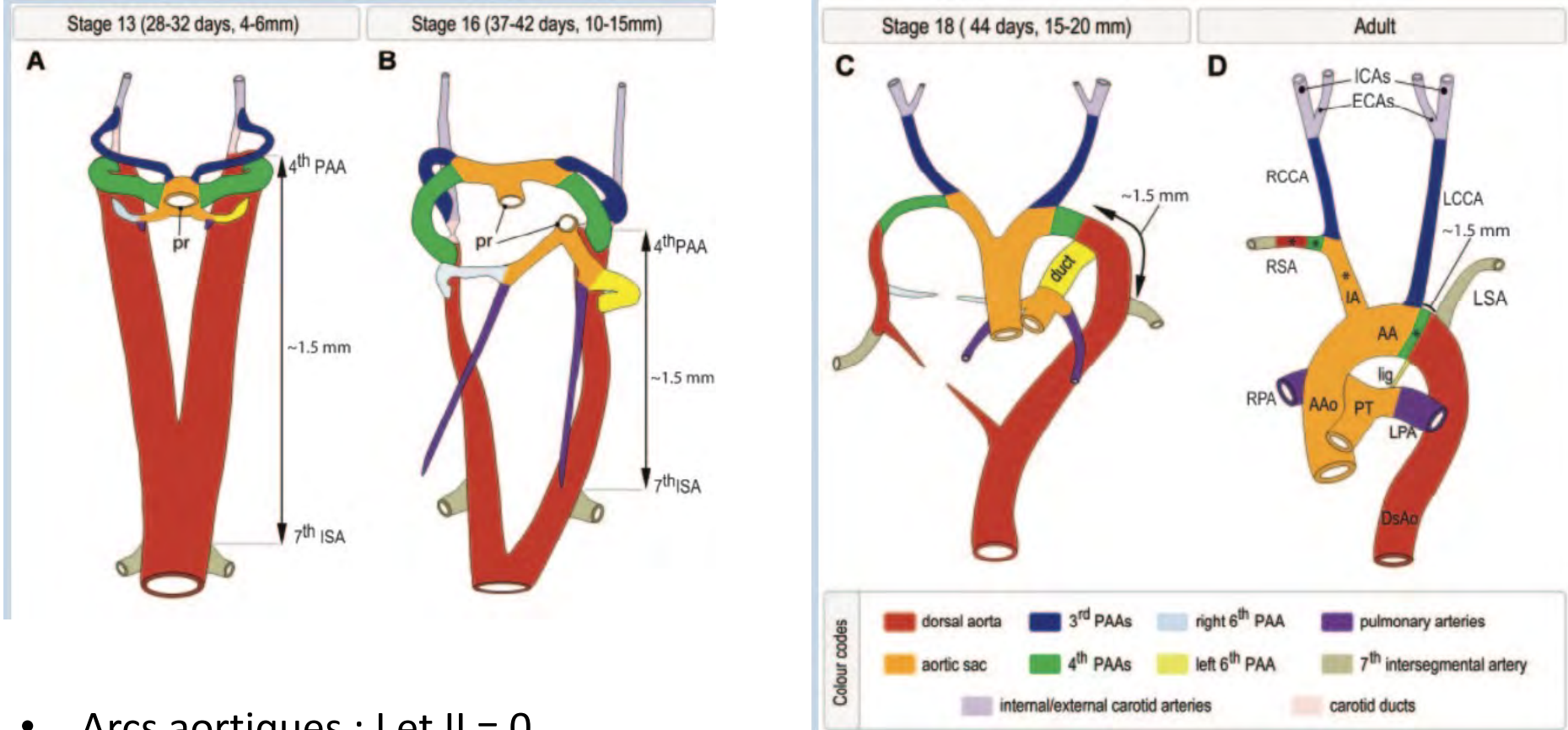
4^{ème} semaine



4^{ème} et 5^{ème} semaines de développement



Formation des arcs aortiques : origines des segments



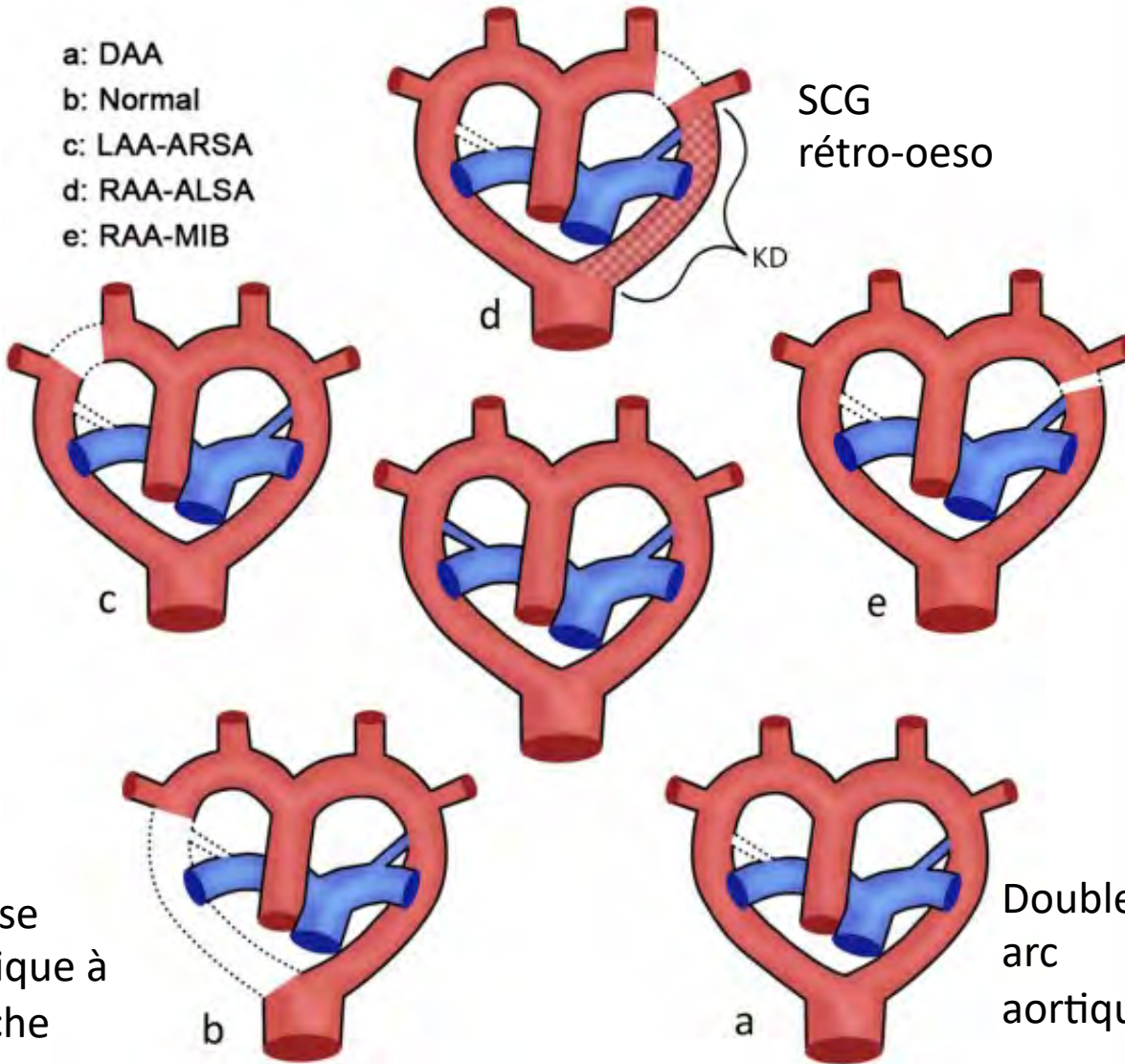
Rana et Al 2014

- Arcs aortiques : I et II = 0
- III : carotides 1° et portion proximale des CI
- IV : à D : SCD / à G : crosse en aval de la CG
- VI : TAP + à D : APD / à G : canal artériel
- cellules de la crête neurale : absentes dans les SC, la crosse en aval du canal, les coronaires

Anomalie des arcs aortiques

- a: DAA
- b: Normal
- c: LAA-ARSA
- d: RAA-ALSA
- e: RAA-MIB

SCD
rétro-oeso



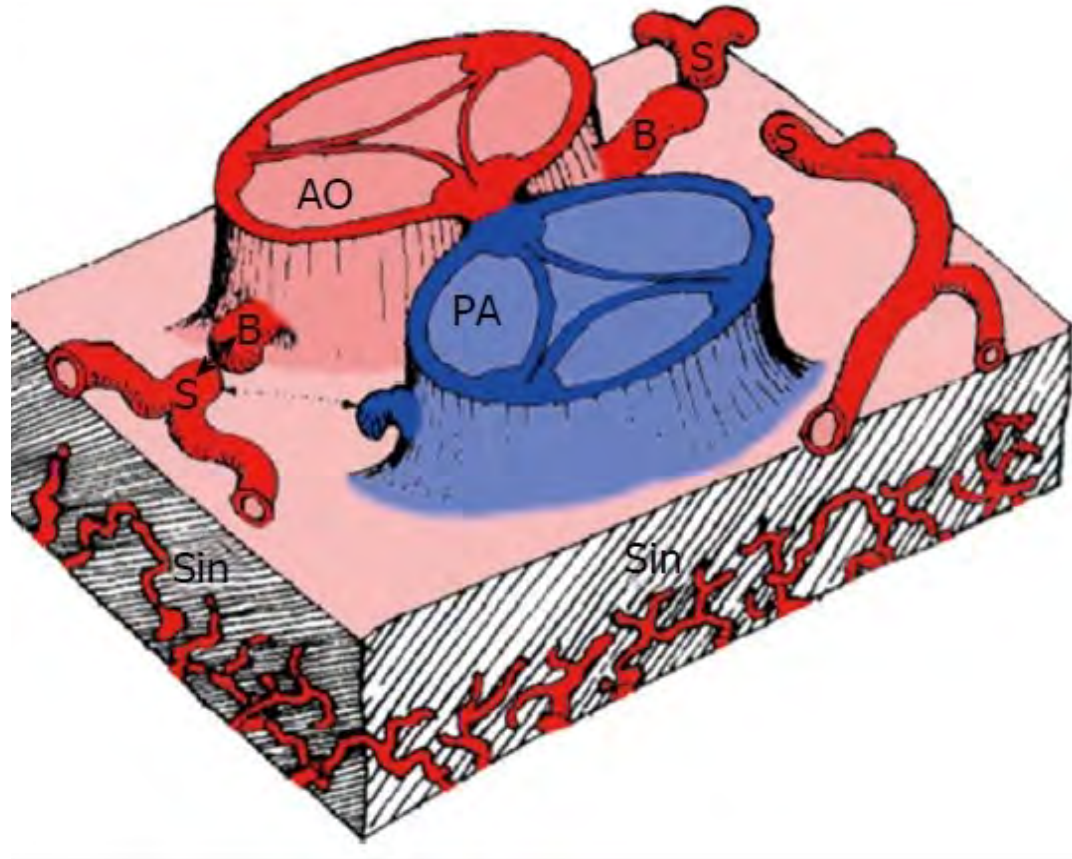
Crosse
aortique à
Droite + Image
en miroir

Crosse
aortique à
gauche

Double
arc
aortique

Formation des coronaires

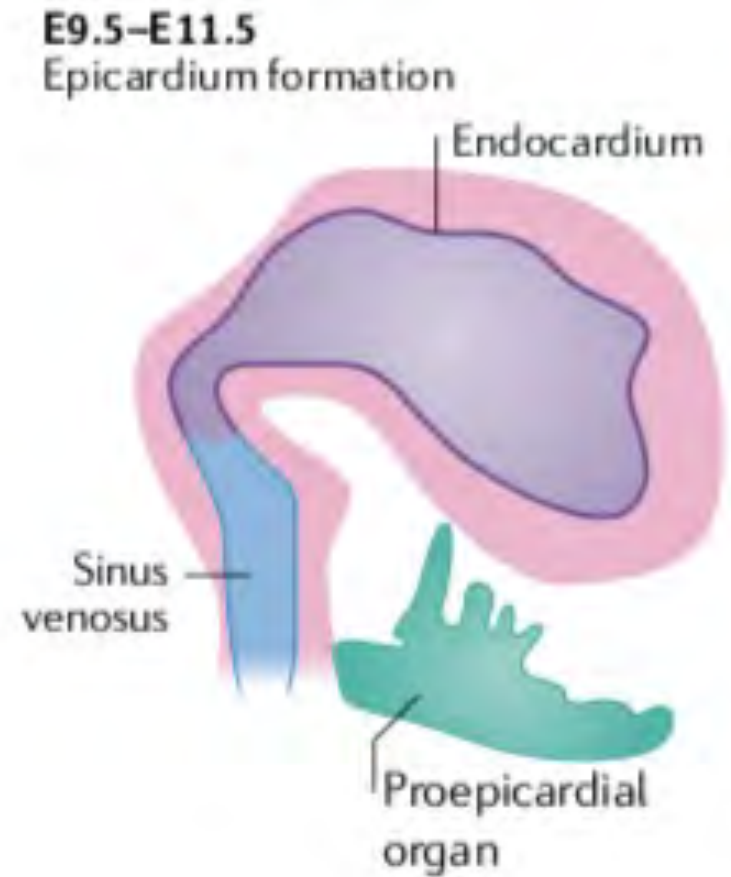
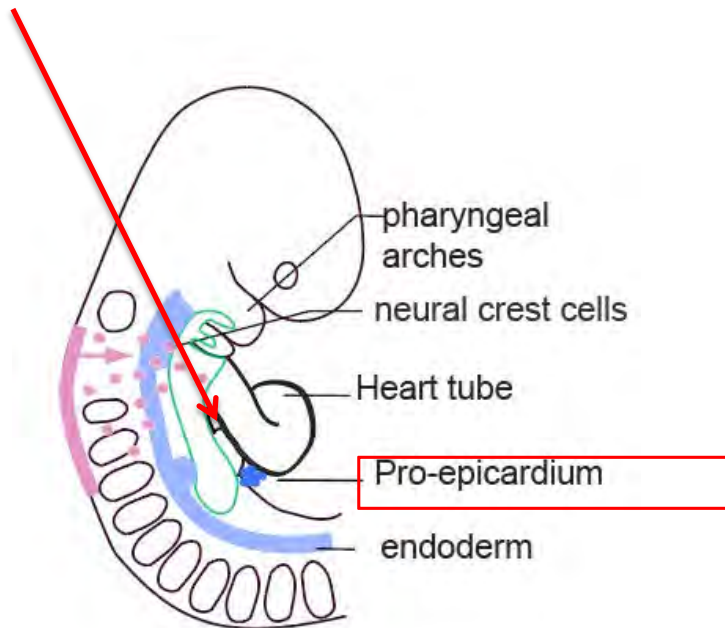
Formation des coronaires



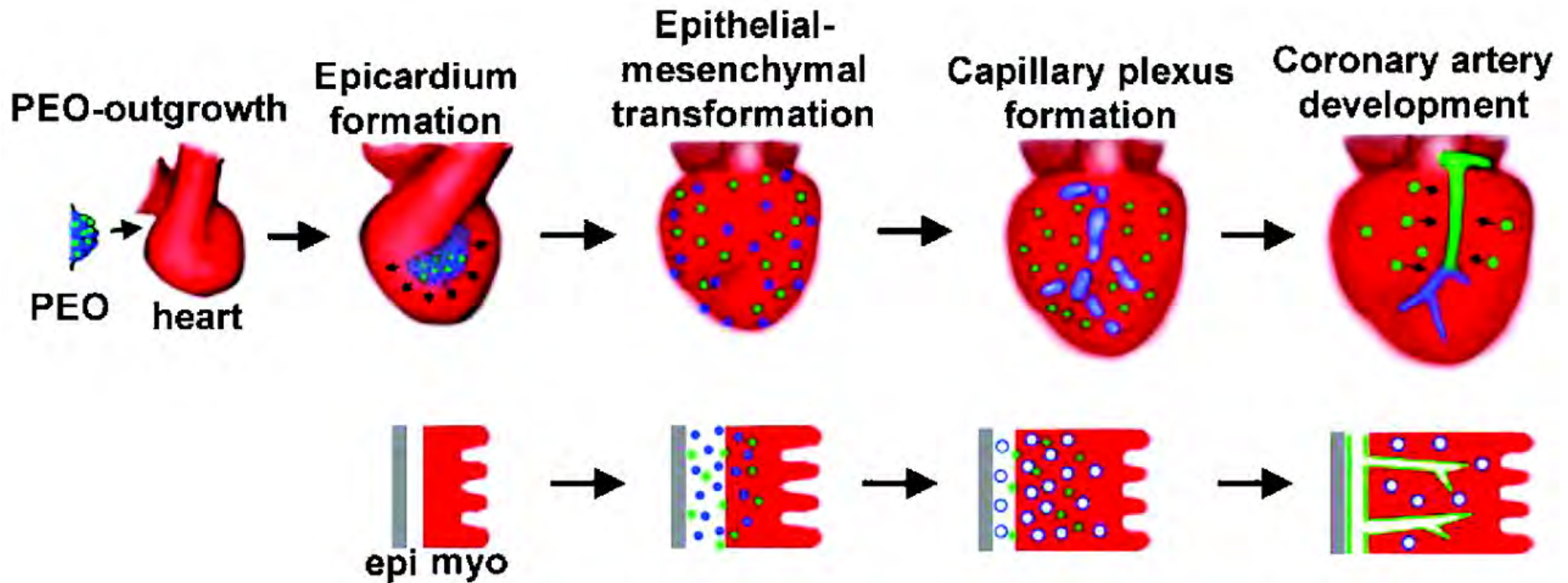
Les coronaires ne naissent pas de l'aorte mais se connectent à l'aorte

Origine des vaisseaux coronaires: 3 sources

- Proépicode
- Endocarde
- Sinus veineux



Origine des vaisseaux coronaires: l'épicarde

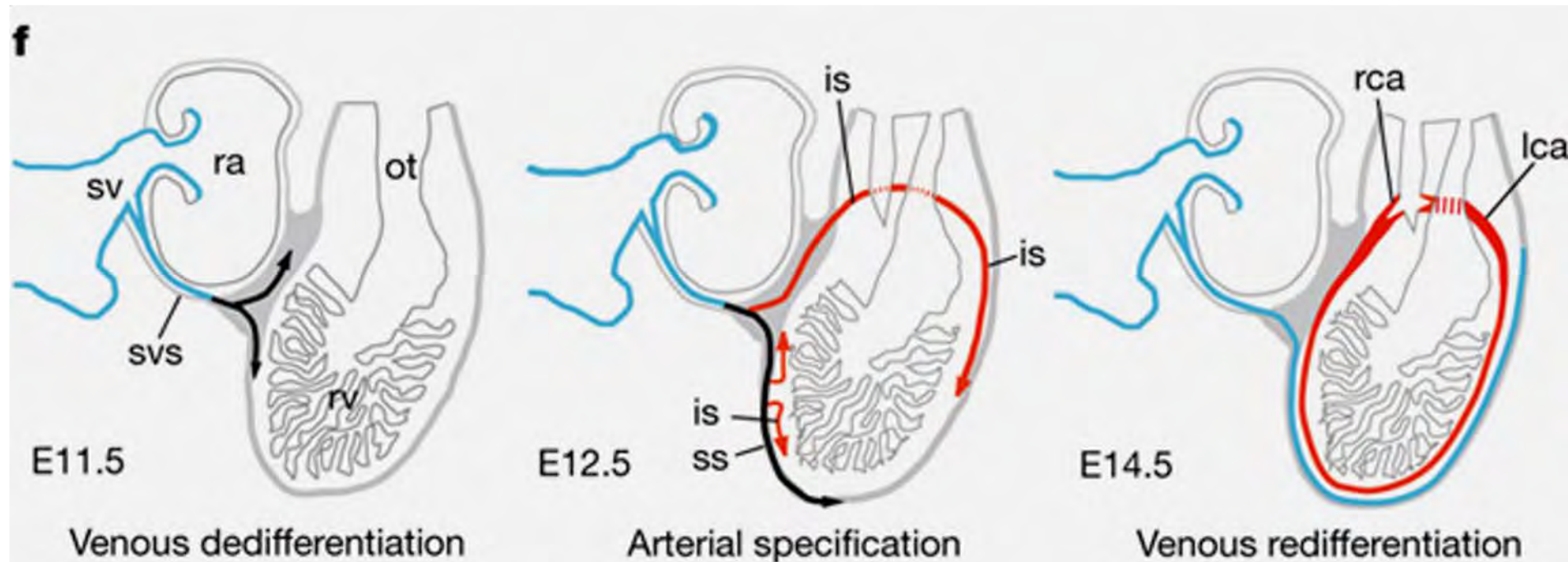


Reese et AL 2002

- Organe proépicardique (PEO)
- Rentre en contact avec le myocarde près du pôle veineux (sinoatrial) du cœur
- Transition epithelio-mesenchymateuse
- Invasion du myocarde

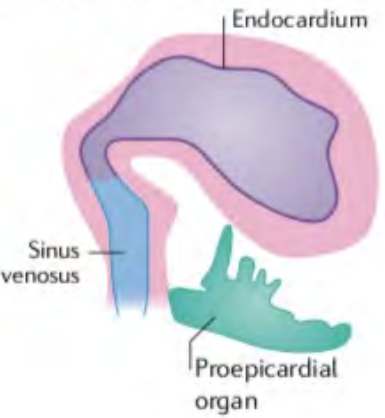
Origine des vaisseaux coronaires: sinus veineux

- Cellules endothéliales du pôle veineux + endocarde
- Dédifférentiation des cellules veineuses
- Invasion du myocarde : formation des artères
- Vaisseaux superficiels : veines (redifférenciation)

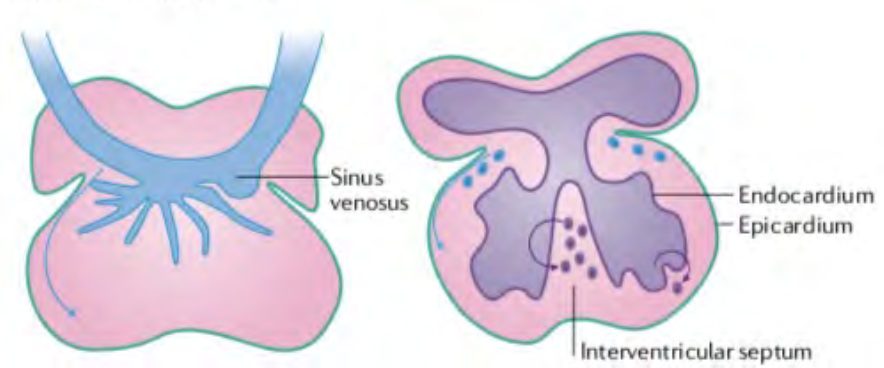


Origine des vaisseaux coronaires: sinus veineux

E9.5-E11.5
Epicardium formation



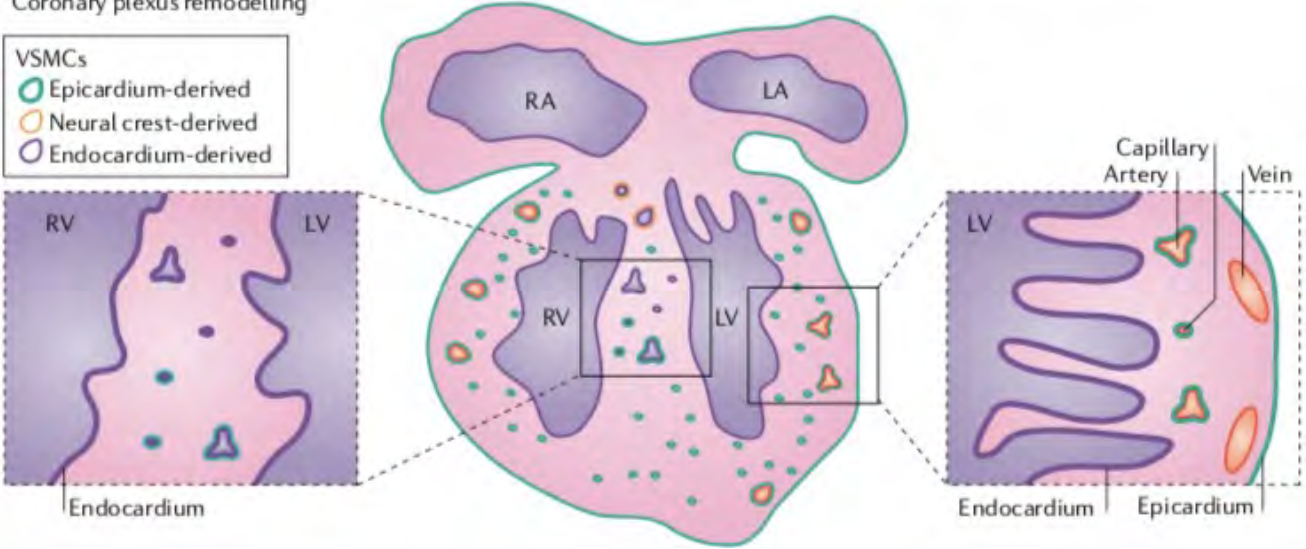
E11.5-E13.5
Coronary plexus formation



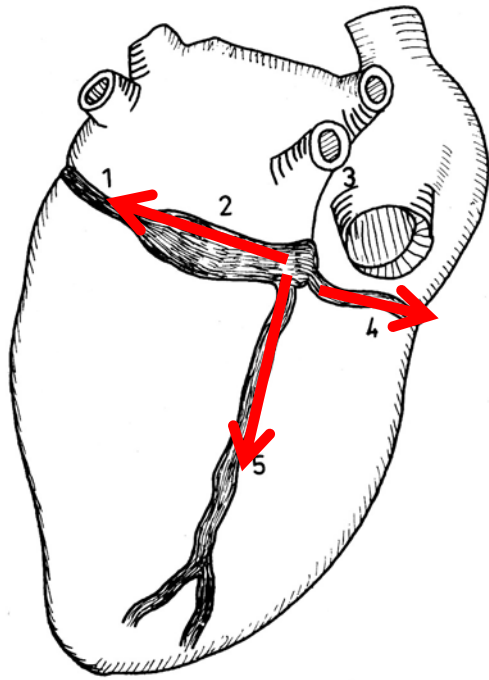
Coronary endothelial cells
● Sinus venosus-derived
● Endocardium-derived

E13.5-P28
Coronary plexus remodelling

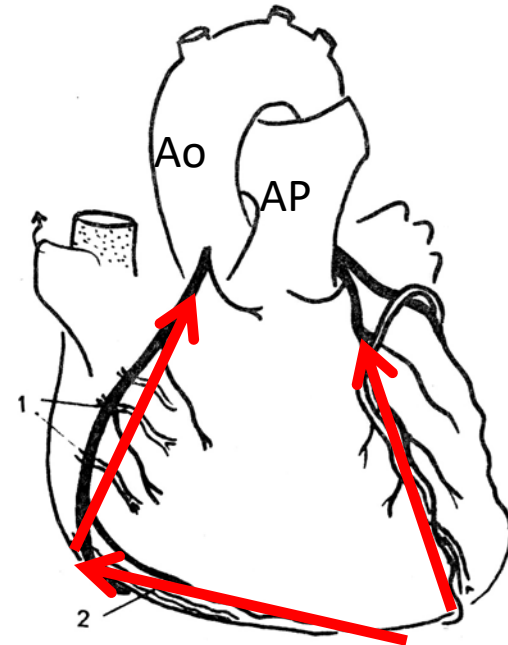
VSMCs
○ Epicardium-derived
○ Neural crest-derived
○ Endocardium-derived



Croissance des artères épicardiques



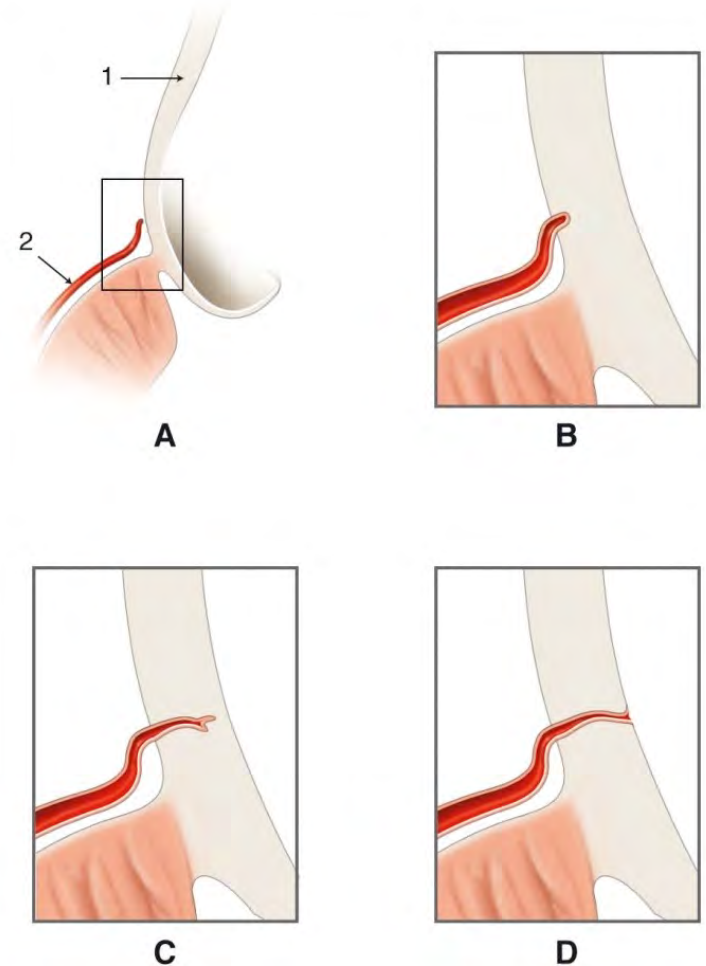
Vue postérieure



Vue antérieure

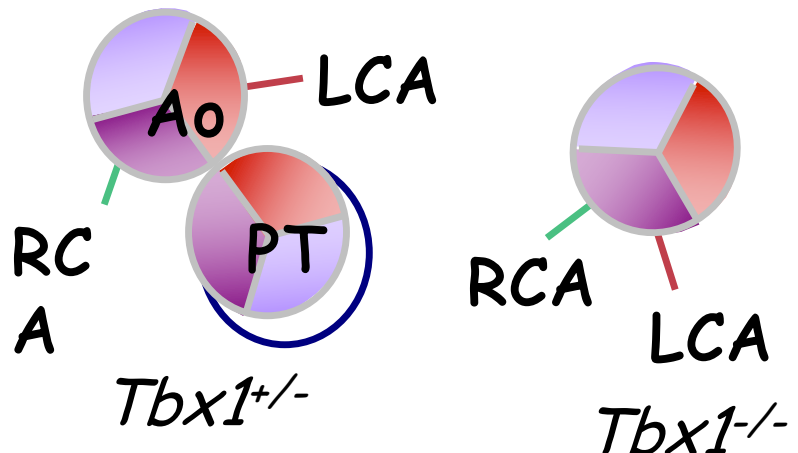
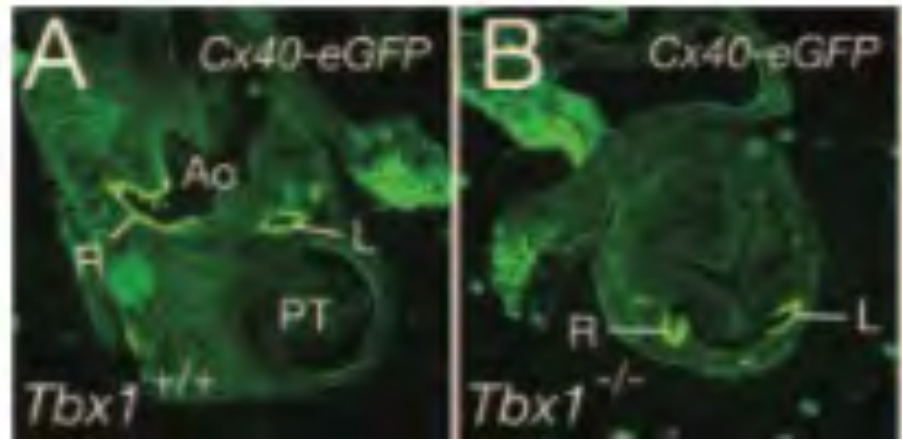
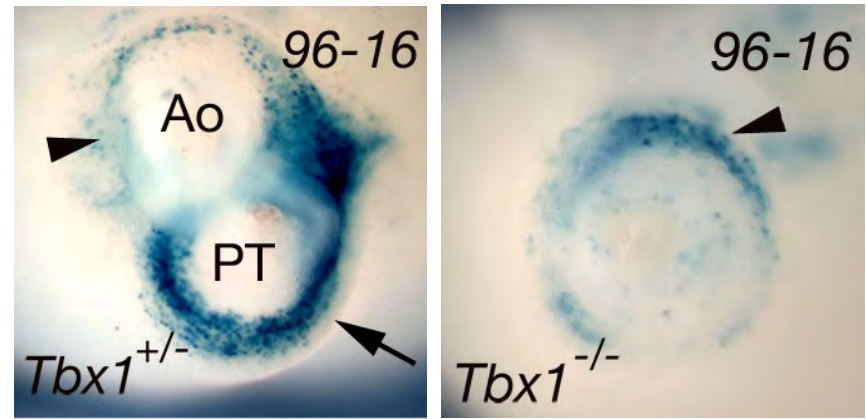
Les artères coronaires pénètrent dans l'aorte

- Normalement : toujours
 - Dans l'aorte,
 - Dans les « facing sinuses » (adjacent aux sinus de Valsalva pulmonaires),
 - Toujours à angle droit
- Plusieurs vaisseaux, mais seuls 2 entrent dans l'aorte
 - Apoptose ??
 - Facteurs chémotactiques?
Forme des sinus de Valsalva?



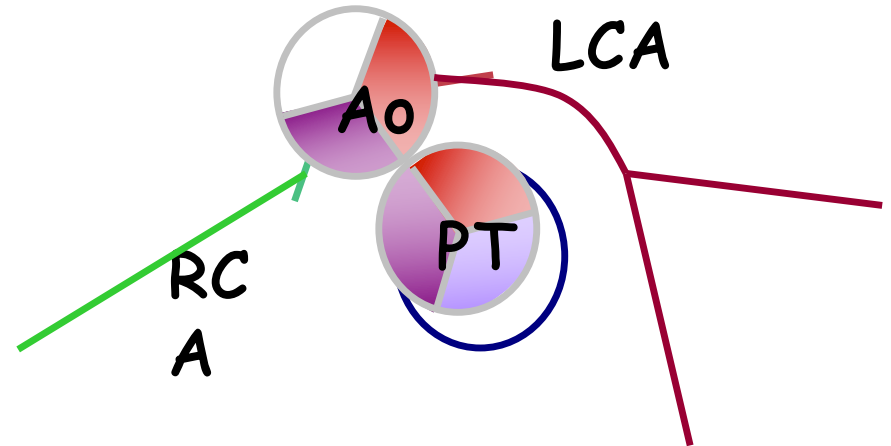
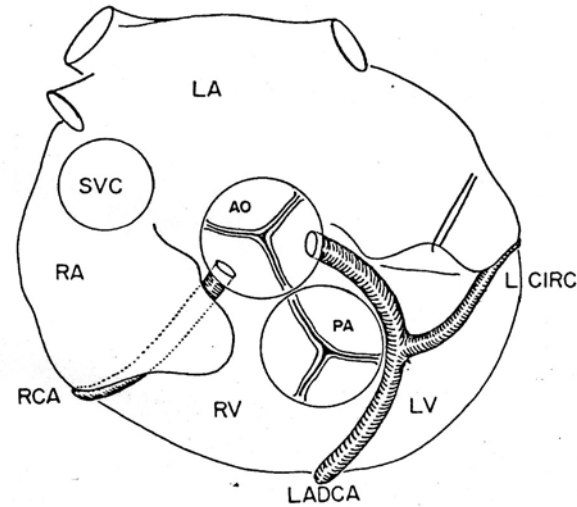
Pénétration des coronaires dans l'aorte

- Connexion des coronaires à l'aorte : dépend du myocarde de la voie d'éjection
- Domaine sous-pulmonaire : répulsif
- Domaine sous-aortique : attractif



Pénétration des coronaires dans l'aorte

- Les coronaires sont « attirées » par l'aorte (domaine sous-aortique)
- Elles pénètrent dans l'aorte au point le plus près de leur trajet épicardique
- Mais en « fuyant » l'artère pulmonaire (domaine sous-pulmonaire)

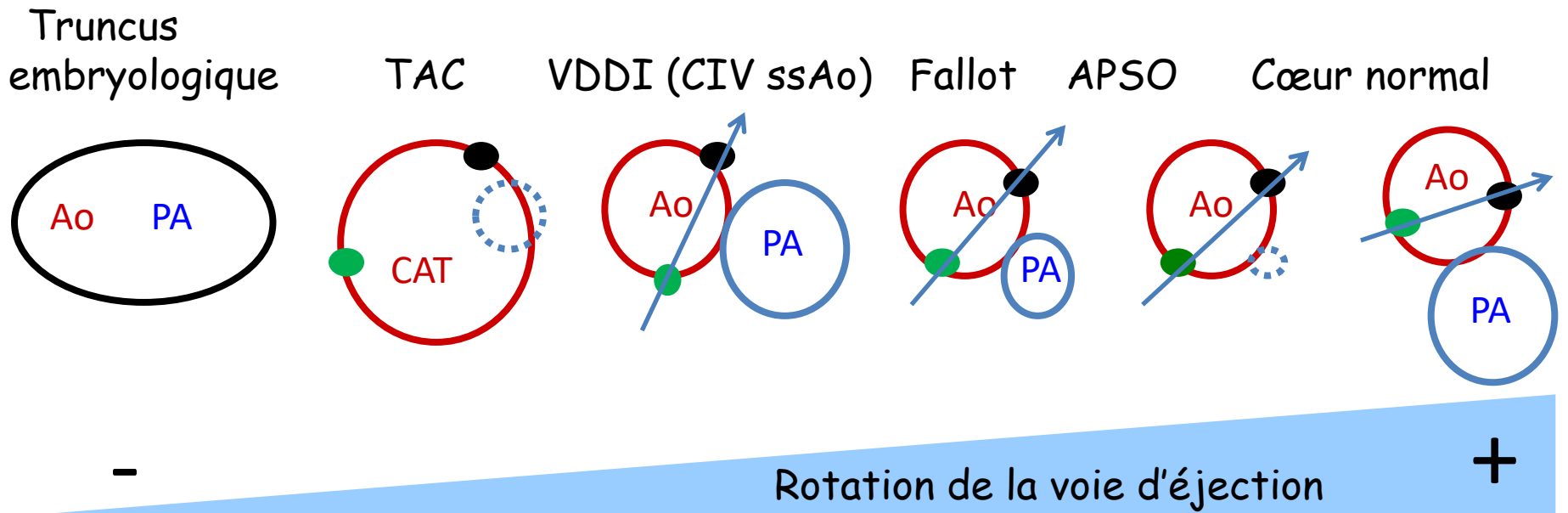
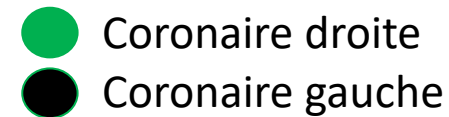


Formation des artères coronaires

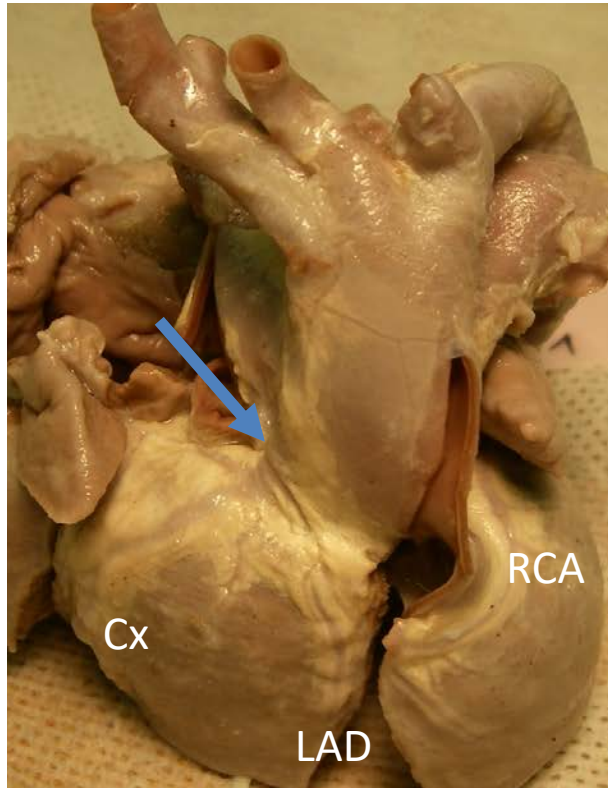
- Rôle de la crête neurale
 - Ne contribue pas directement aux coronaires
 - Mais rôle régulateur (modulation du trajet coronaire) :
pénétration des coronaires dans l'aorte guidée par le SNA
(ganglions dérivés de la crête neurale)
- Rôle du second champ cardiaque antérieur
 - Ajoute des cellules musculaires lisses à la base de l'aorte et
à la paroi des artères coronaires
 - Défaut d'adjonction de cellules musculaires lisses =
Anomalies des orifices coronaires

Cardiopathies conotruncales

- La position des ostia coronaires dépend du degré de rotation de la voie d'éjection (qui modifie la localisation du domaine sous-pulmonaire)

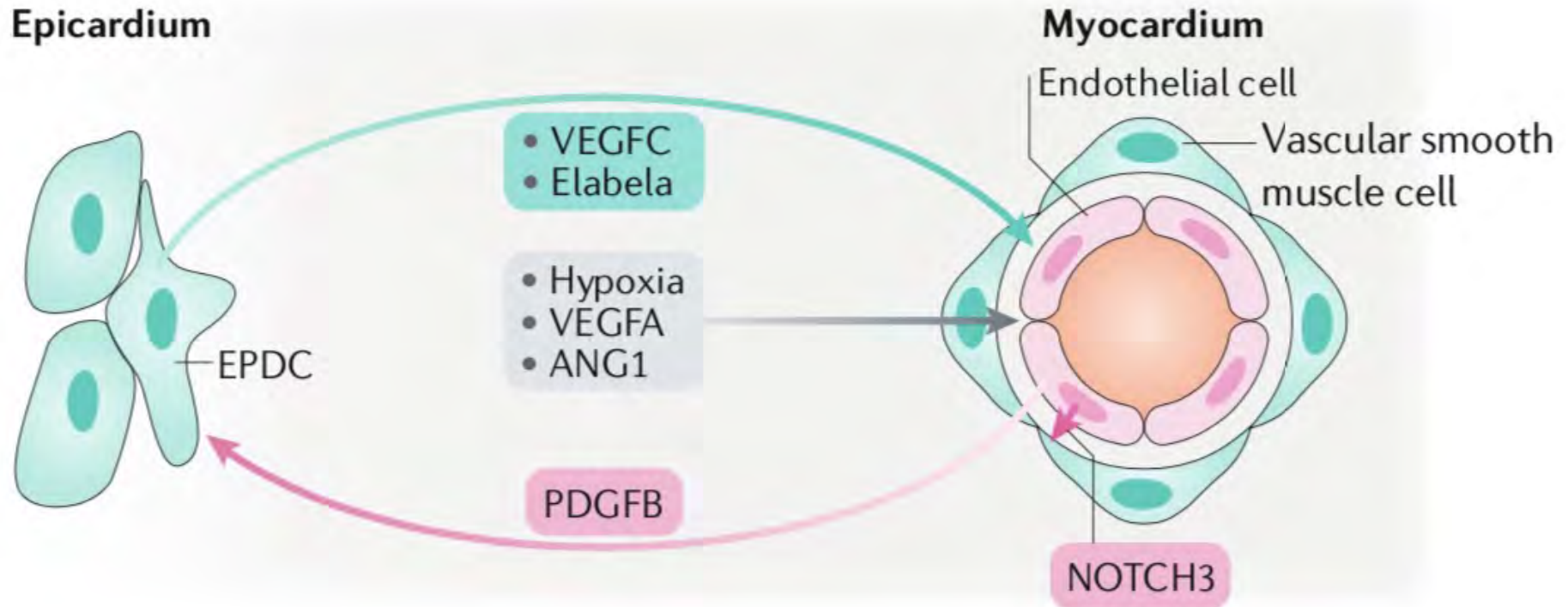


Pénétration des coronaires dans l'aorte



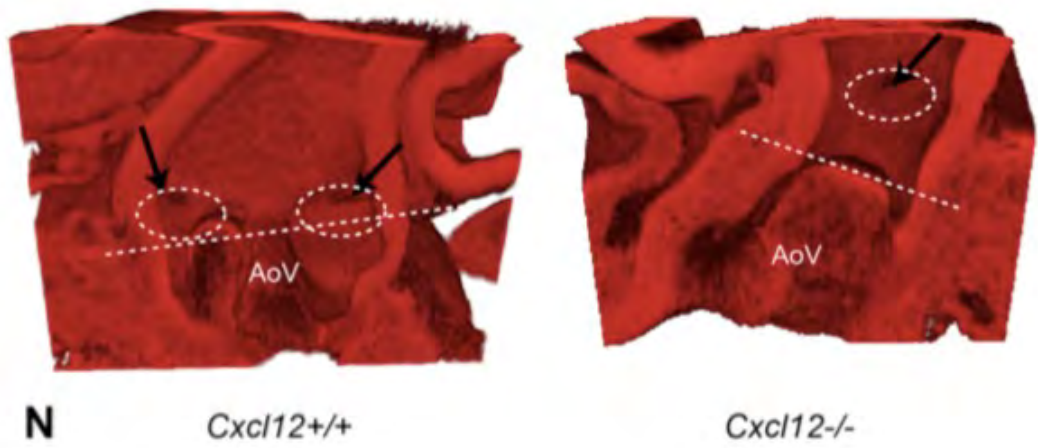
- Dépend de la relation entre les gros vaisseaux (de la position de l'Ao par rapport à l'AP)
- Cardiopathies conotruncales
- Les coronaires dépendent aussi du ventricule sous-jacent : exemple de la double discordance (L-loop)

Formation des coronaires : mecanismes moléculaires

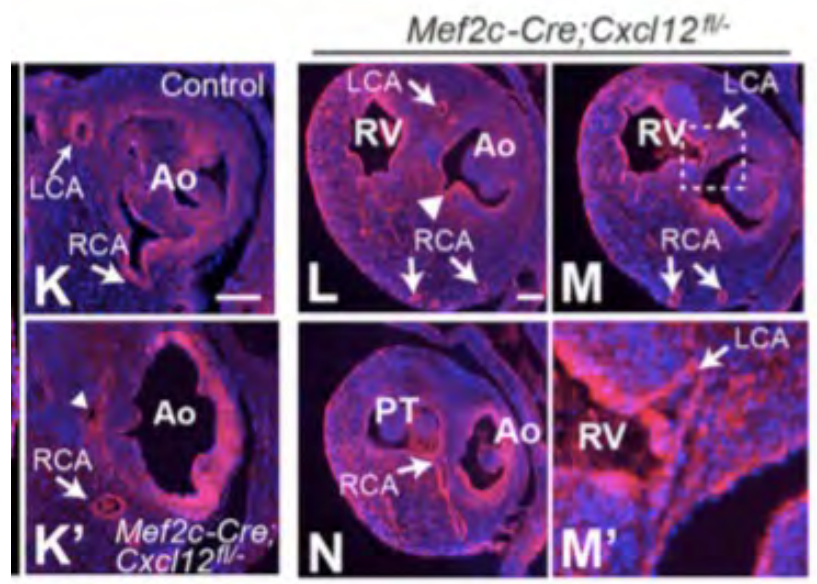


Formation des coronaires : mecanismes moléculaires

- Hypothèse :
CXCL12 =
chemoattractant
dans la paroi de
l'aorte



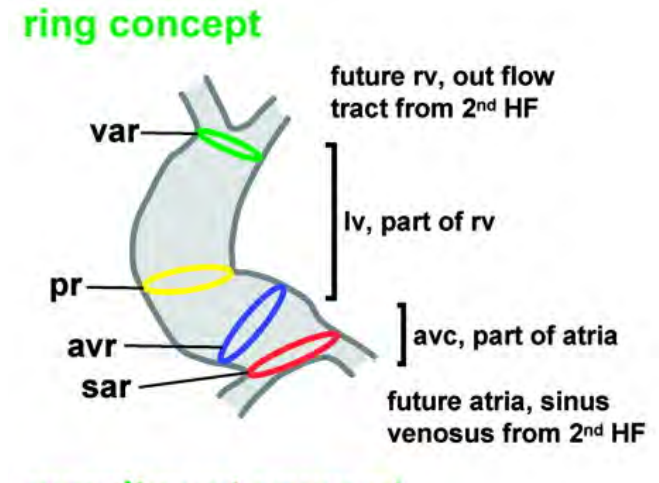
- Anomalies de
connection dues à
un déficit de
CXCL12 ?



Formation des voies de conduction

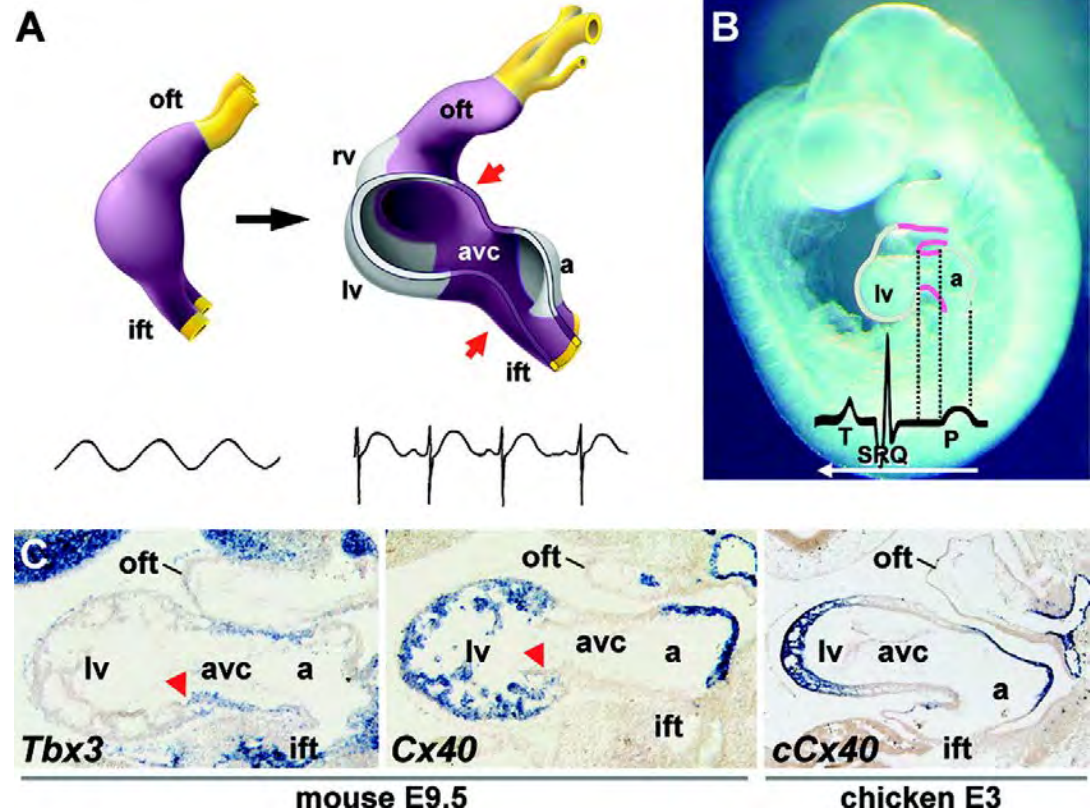
Développement des tissus de conduction

- Origine = zones de transition
 - sinus veineux
 - primary fold (anneau primitif)
- Nœud sinusal et voies de conduction intra-auriculaire : sinus veineux
- Nœud AV et voies de conduction intraventriculaire : primary fold mais aussi sinus veineux



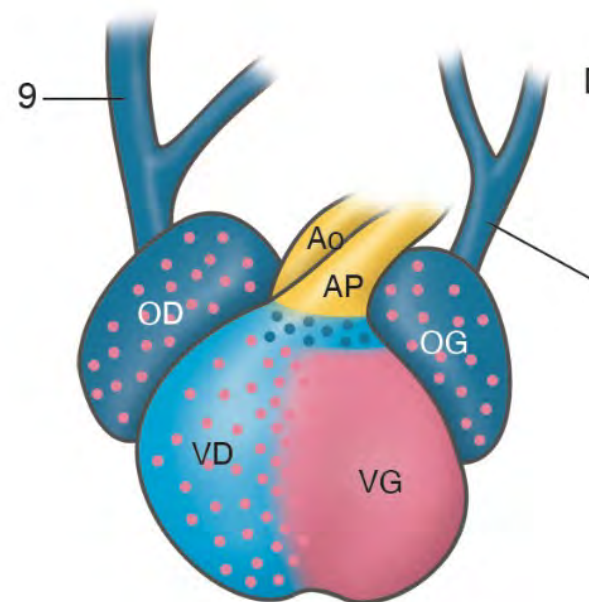
Développement des tissus de conduction

- Tube cardiaque primitif : ondes de contraction péristaltiques dues à la propagation lente de l'influx
- 5 segments : conduction rapide (O et V), conduction lente (myocarde primitif)
- nœud sinusal et nœud AV : **myocarde primitif**, très différent du « *working myocardium* » : conduction intercellulaire lente, appareil contractile peu développé

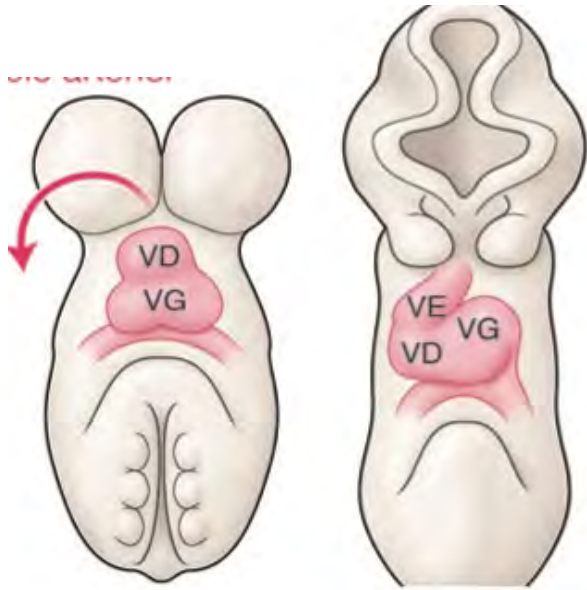


Conclusion : que retenir ?

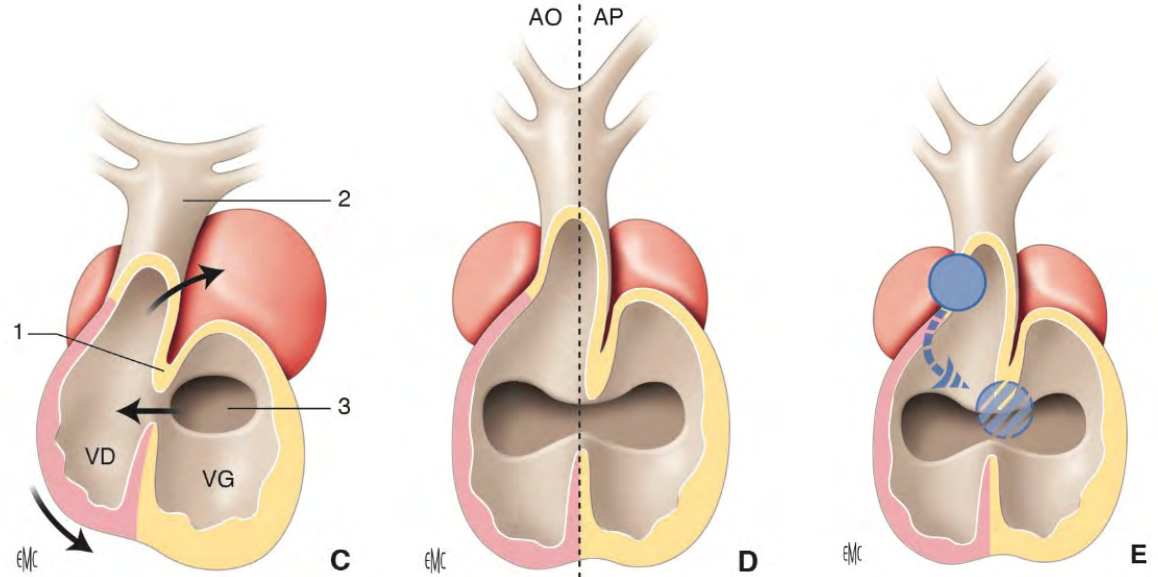
- Le cœur ne dérive pas uniquement du tube cardiaque primitif (VG) mais de 3 sources extracardiaques
 - second champ cardiaque (OD, OG, VD)
 - Crête neurale (pole arteriel)
 - Epicarde (coronaire)



Conclusion : que retenir ?



LOOPING



CONVERGENCE

WEDGING