

Embryologie du cœur normal et des cardiopathies congénitales

Lucile HOUYEL

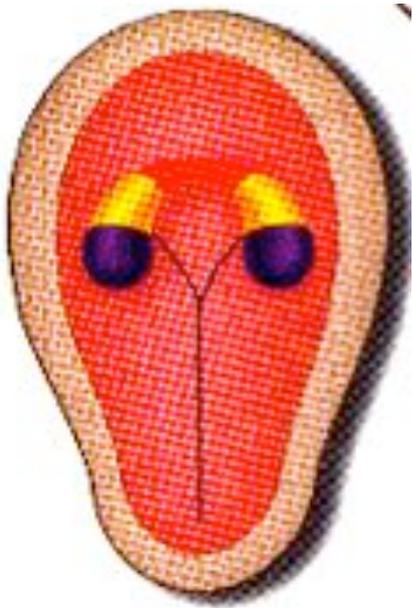
UMC Cardiologie Congénitale et Pédiatrique

Hôpital Necker-Enfants Malades-M3C

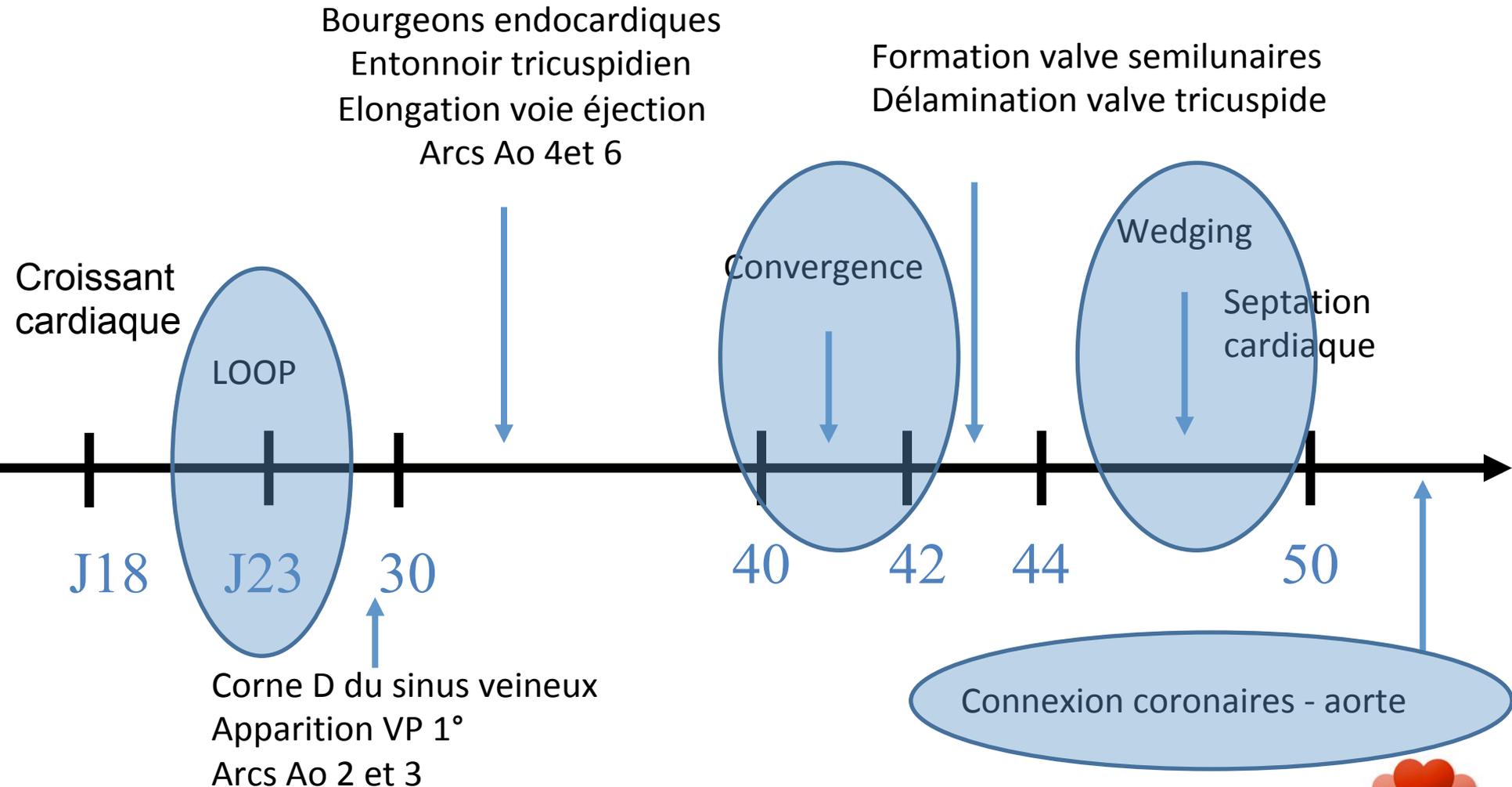
Université Paris-Descartes

Embryologie cardiaque

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



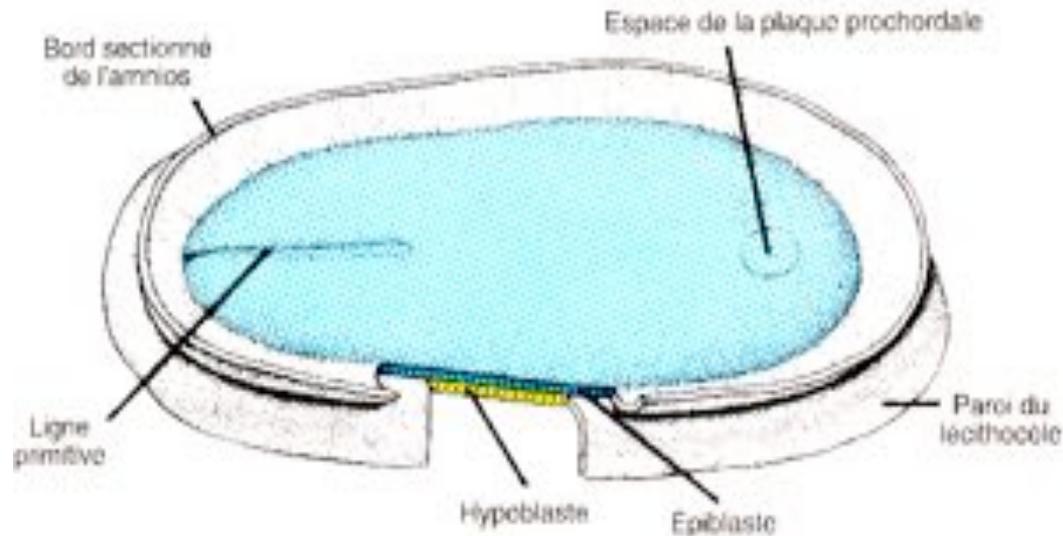
Repères chronologiques



Les prémices :
Formation du tube cardiaque
primitif

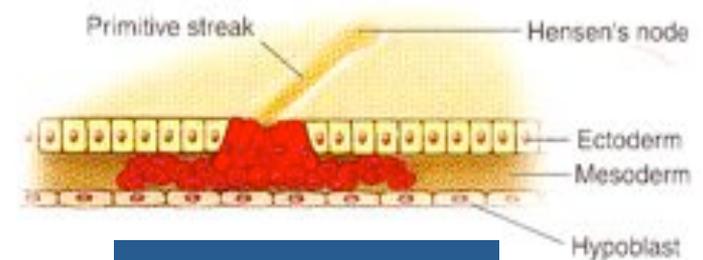
Embryologie cardiaque

- 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

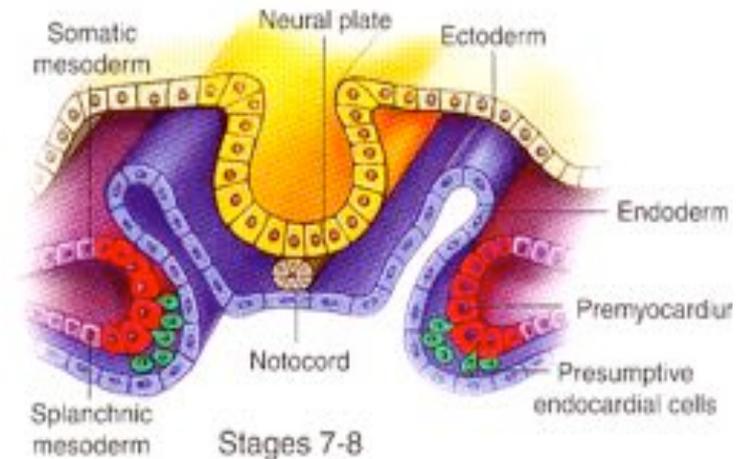


La gastrulation

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

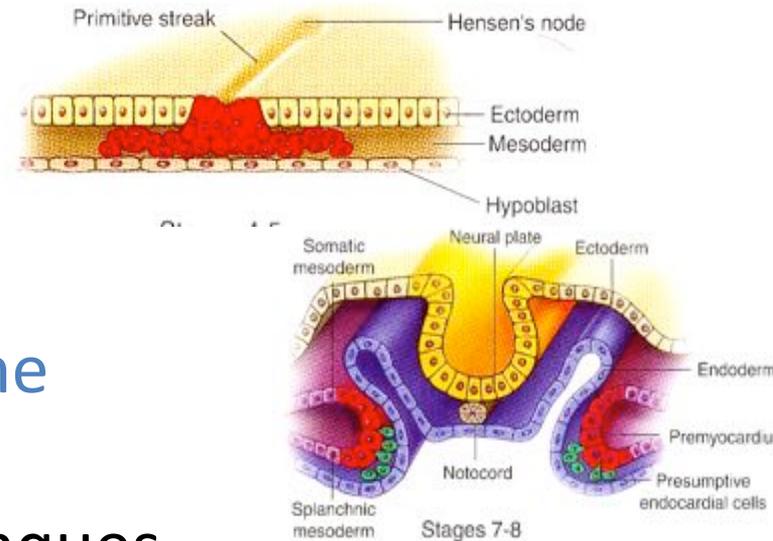


Gastrulation



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

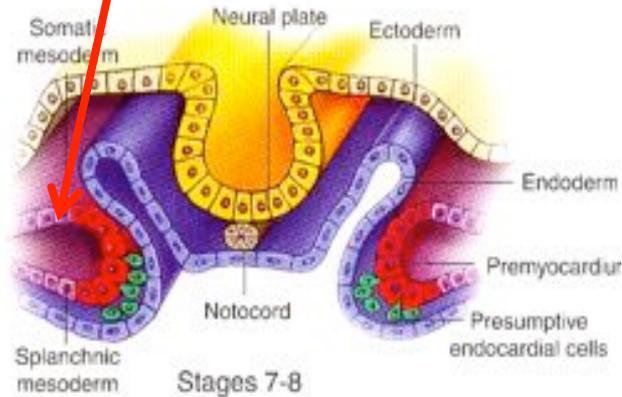
- ❑ Nkx-2.5 : le seul gène exprimé dans les cellules précardiaques de tous les vertébrés
- ❑ Souris Nkx-2.5 mutantes :
 - ❑ le tube cardiaque se forme et commence à battre
 - ❑ mais pas de looping, cavités cardiaques indifférenciées, pas de trabéculations V, pas de bourgeons endocardiques



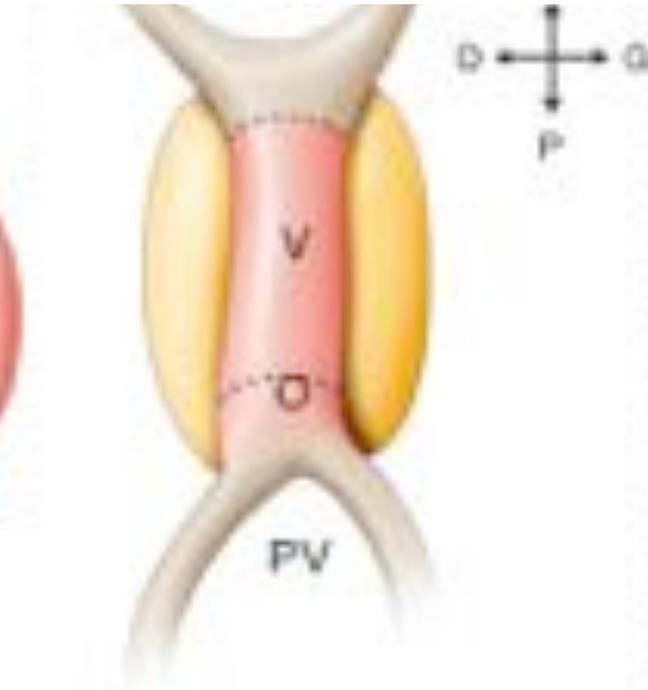
The **Tin Man** from The Wizard of Oz was (literally) heartless.

Formation du tube cardiaque primitif

Mésoderme
splanchnique
antérieur



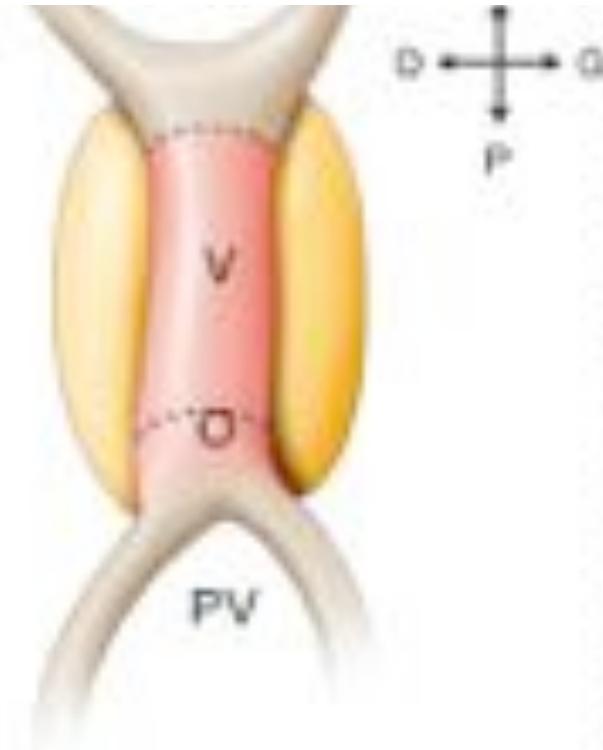
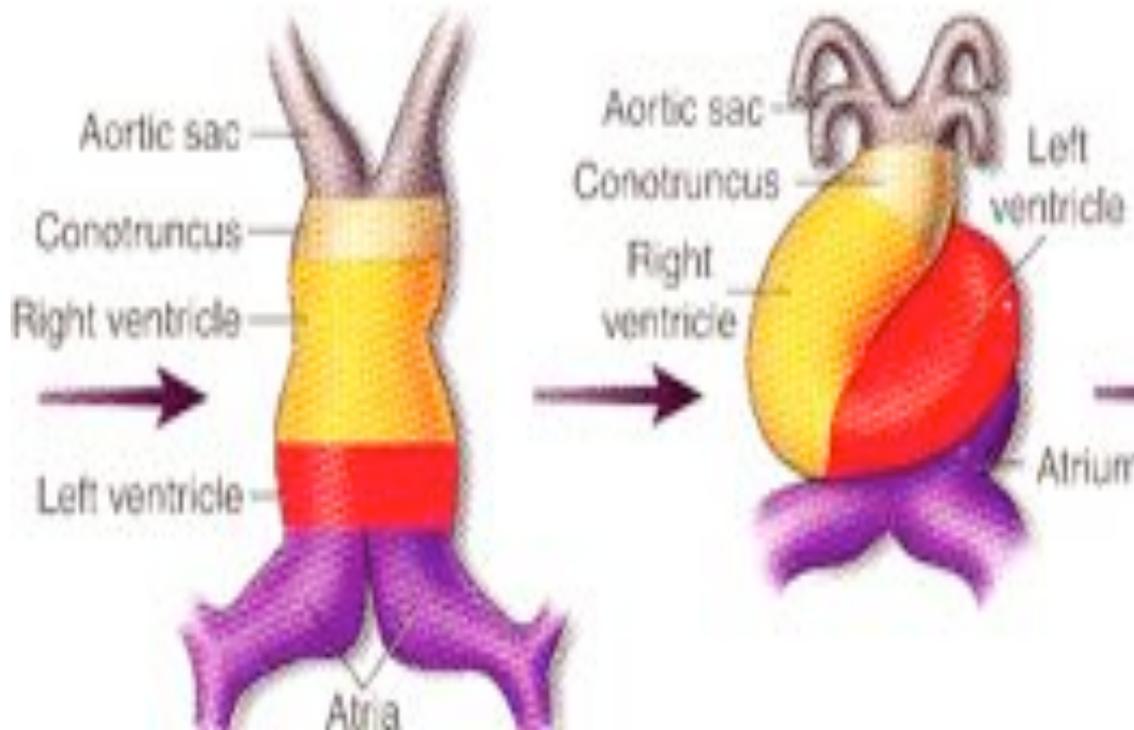
Croissant cardiaque
Plaque cardiogénique



Tube cardiaque primitif

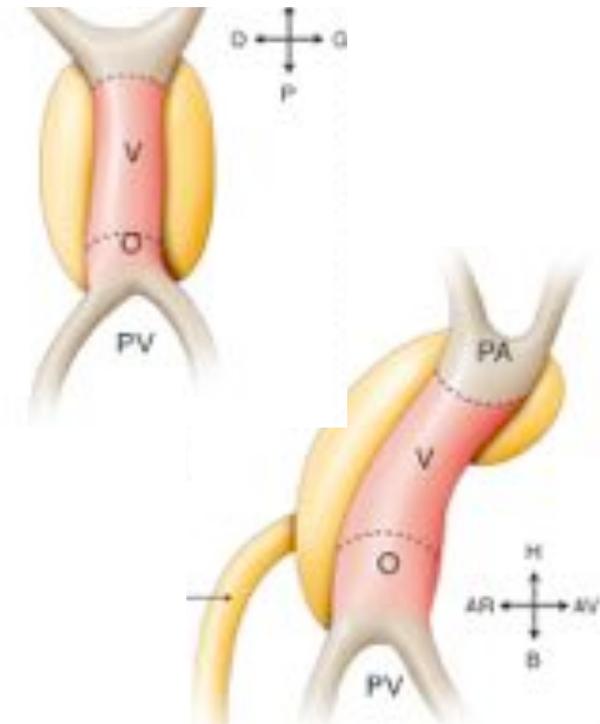
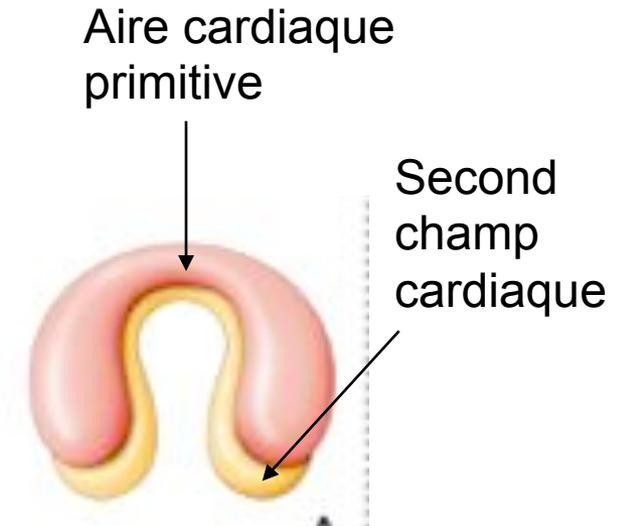
Les fondamentaux : Les champs cardiaques

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



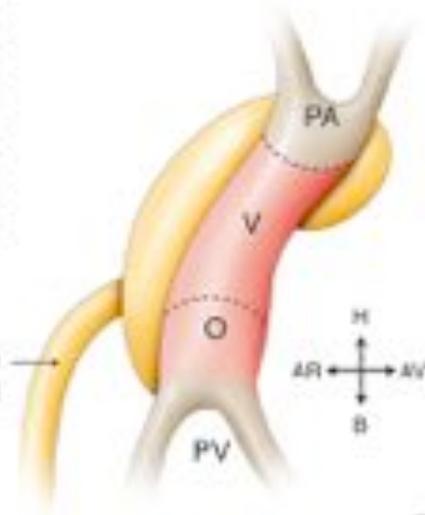
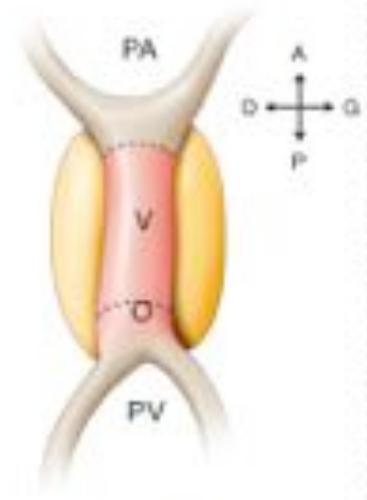
Le cœur : *les* champs cardiaques

- ❑ 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



Plaque cardiogénique

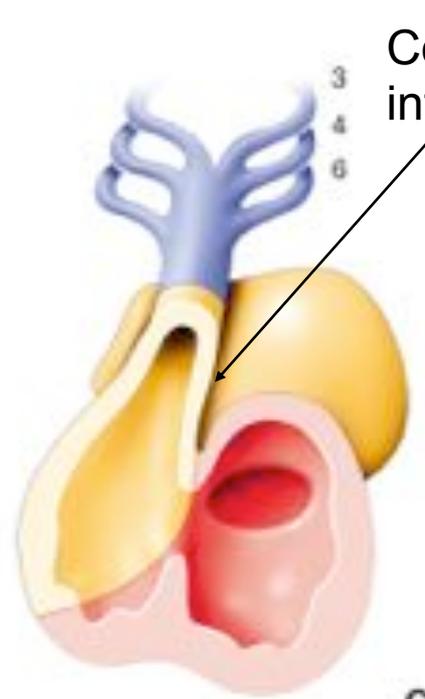
A



B

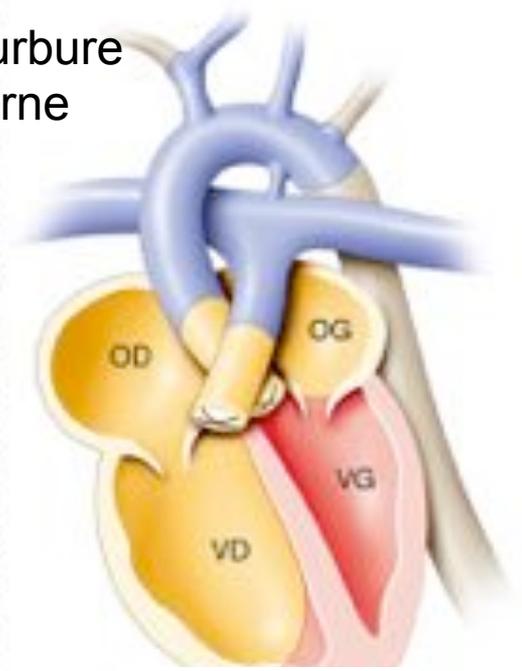
Tube cardiaque primitif

Early looping
J23



Courbure interne

C



Cœur définitif

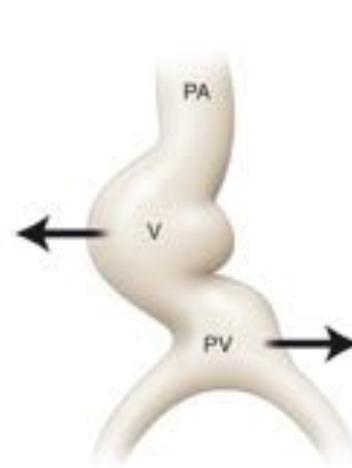
D

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

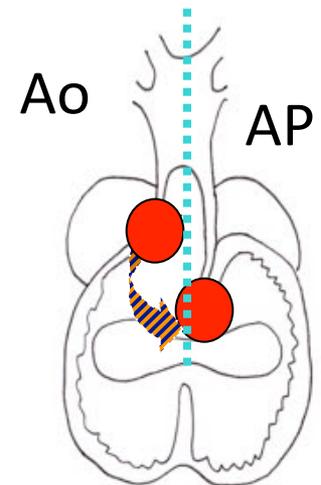
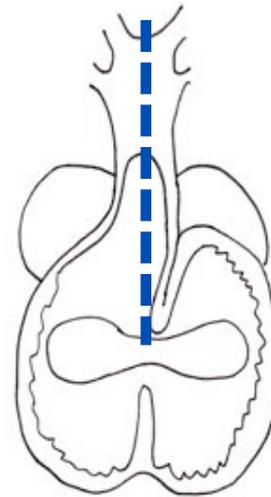
Formation du cœur normal

Les 3 grandes étapes

Formation du cœur normal : 3 étapes fondamentales



- La loop
- La convergence
- Le wedging

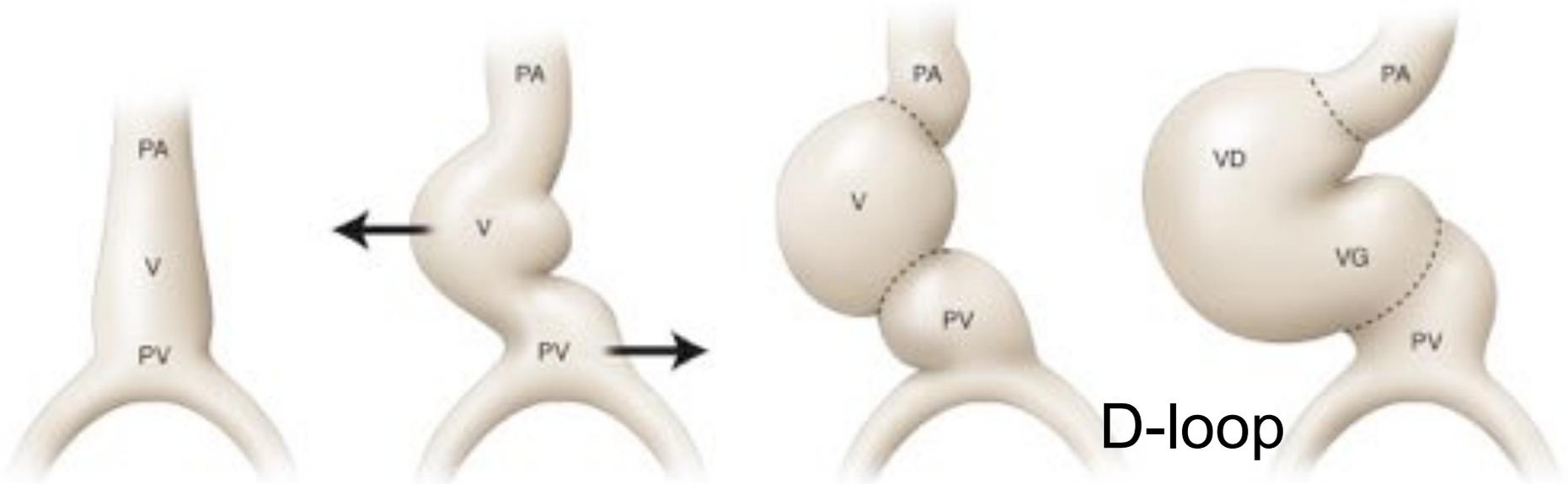


Formation du cœur normal
Les 3 grandes étapes
Loop, Convergence, Wedging

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

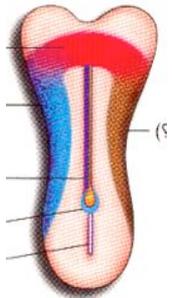


J23 : La loop



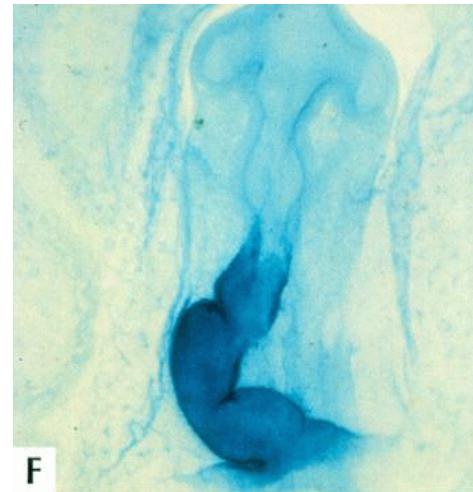
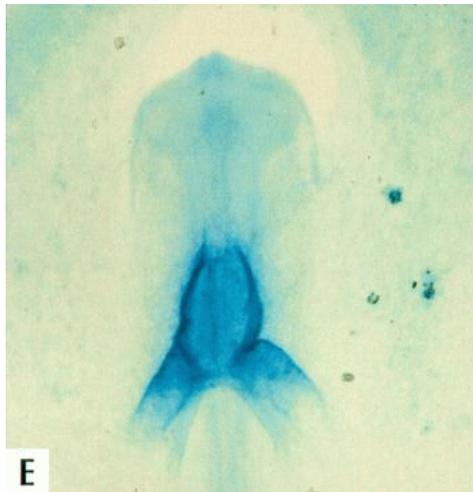
EMBRYOLOGIE CARDIAQUE

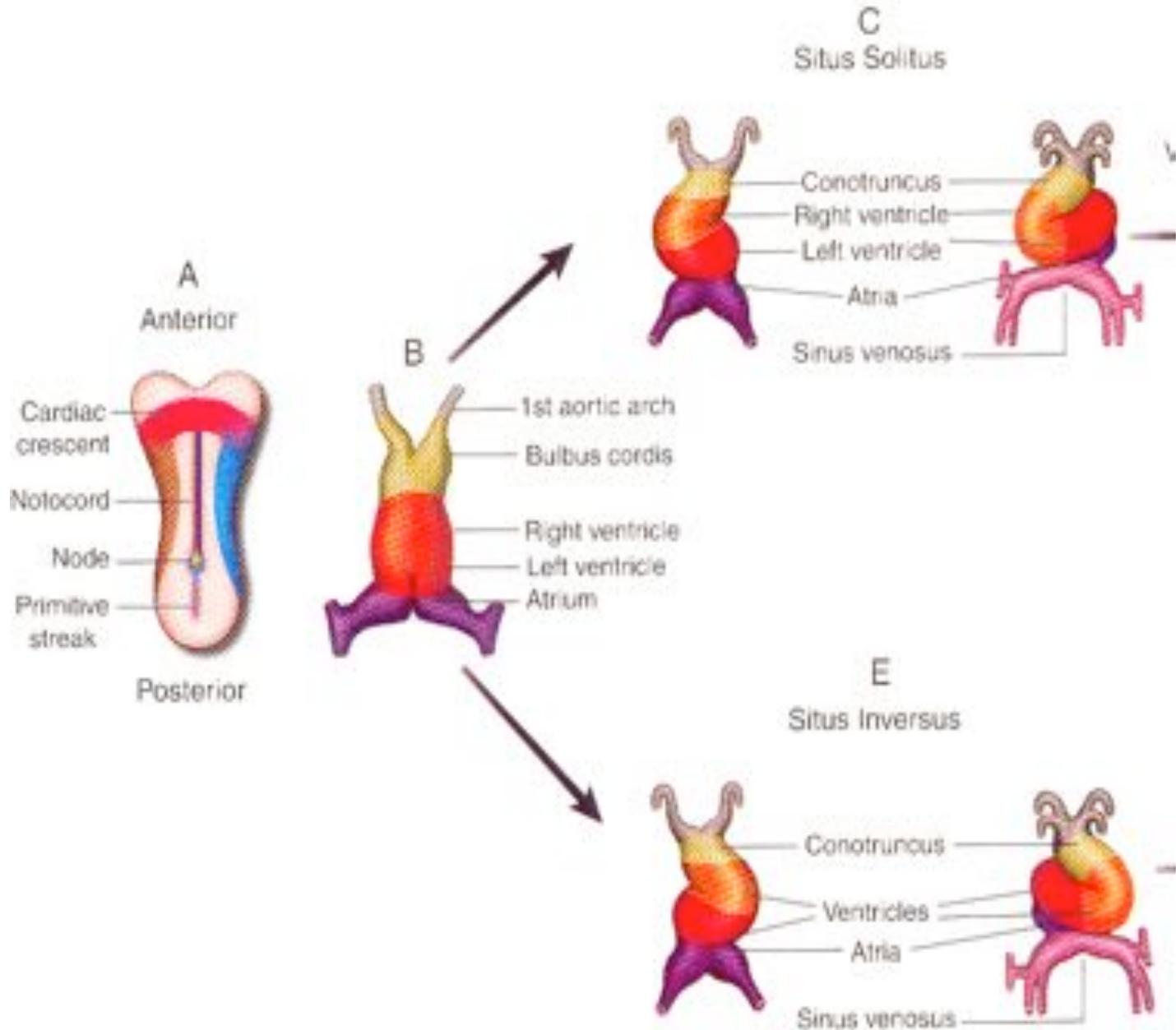
La boucle cardiaque : mécanisme



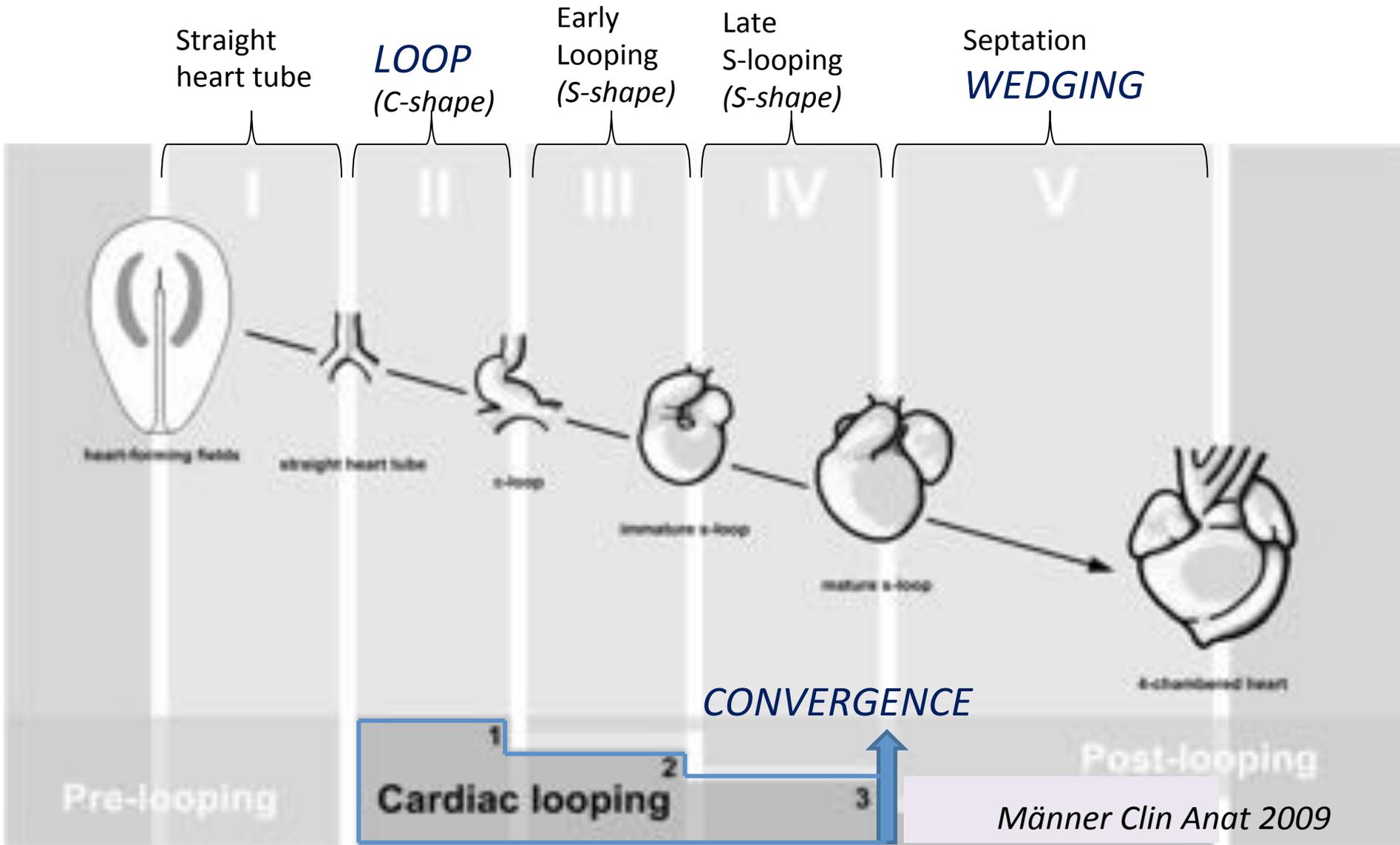
- Cils vibratiles

- nœud primitif
- rotation : gènes LRD (left-right dynein : souris), DNAH5 (humain)
- courant de flux extra- ζ 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}

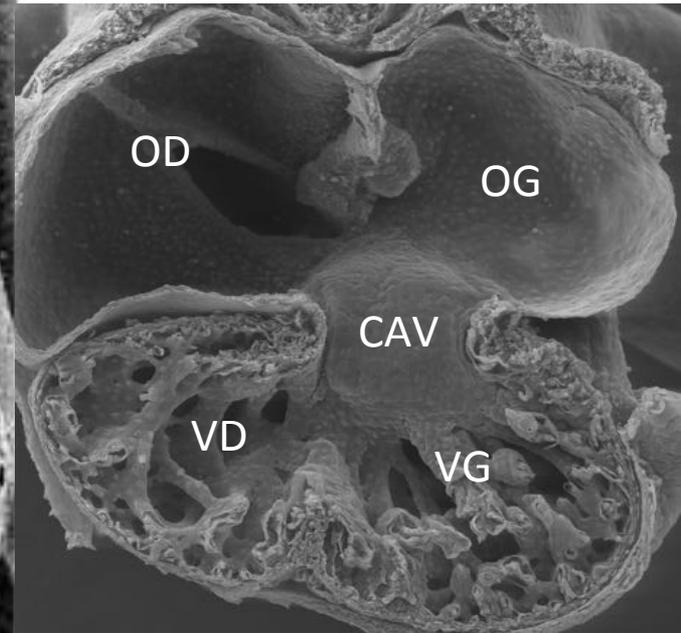
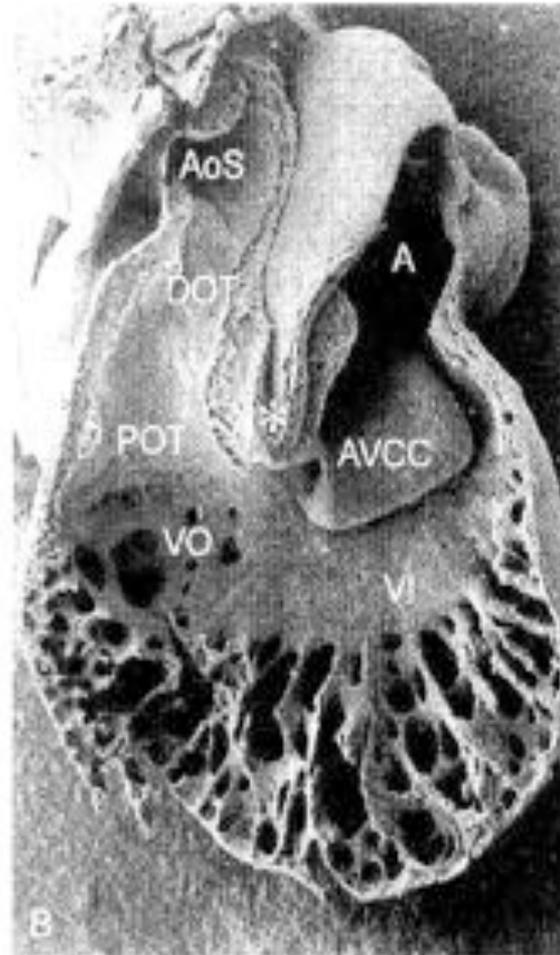
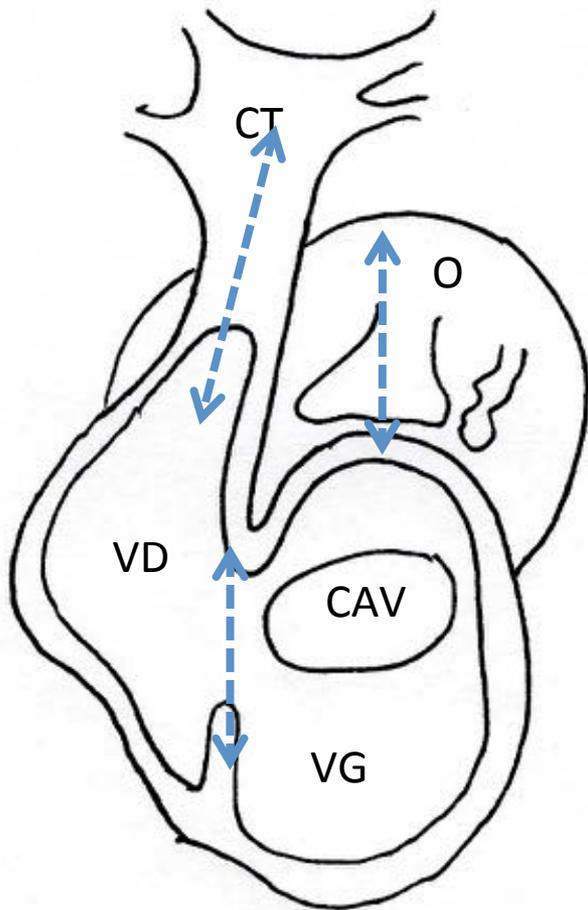


= Anomalies de la latéralité

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

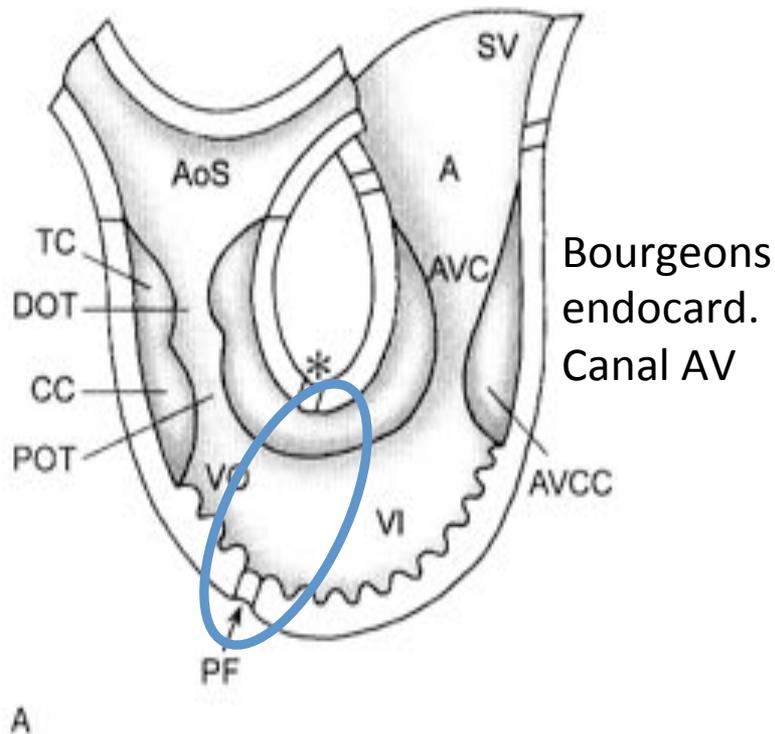
- ❑ Le cœur continue de croître à ses deux extrémités veineuse et artérielle par addition de myocarde provenant du second champ cardiaque (pôle artériel : aire cardiaque antérieure, pôle veineux : mésocarde dorsal)
- ❑ Spécification des segments : oreillettes et ventricules
 - axe antéropostérieur
 - 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

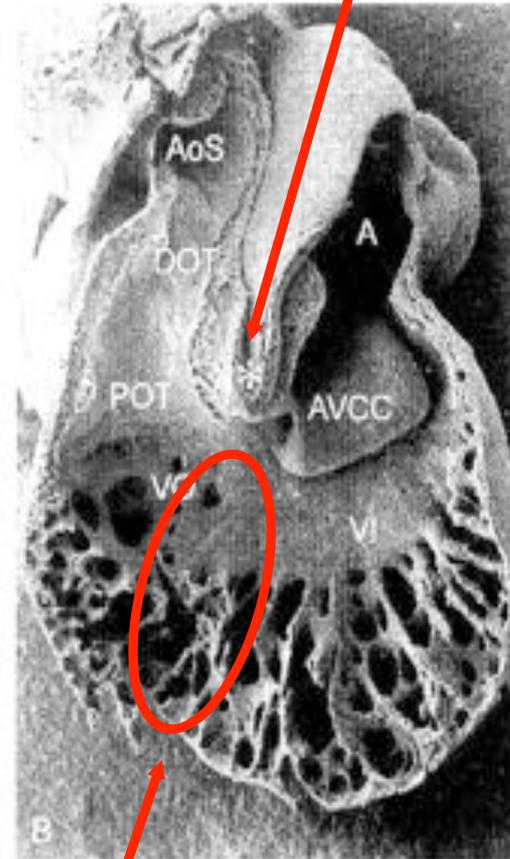
Courbure interne
Inner curvature

Sinus venosus

Bourgeons
endocard.
conus



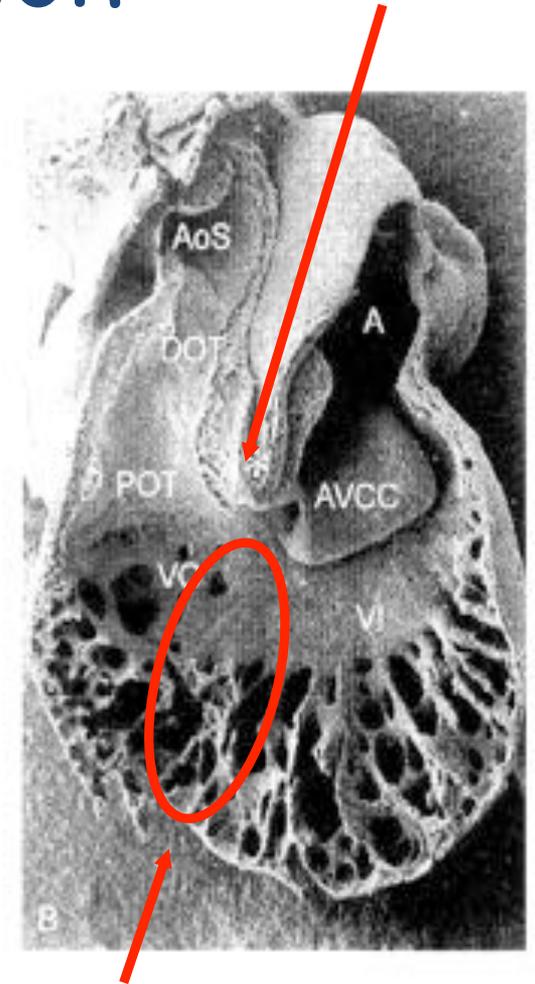
Primary fold = anneau primitif



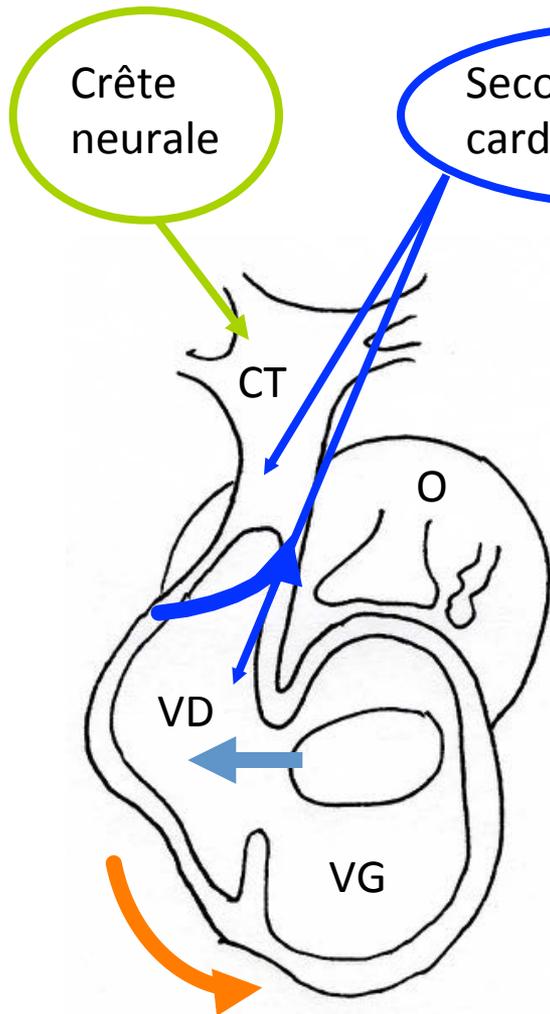
Courbure externe
Outer curvature

Zones de transition

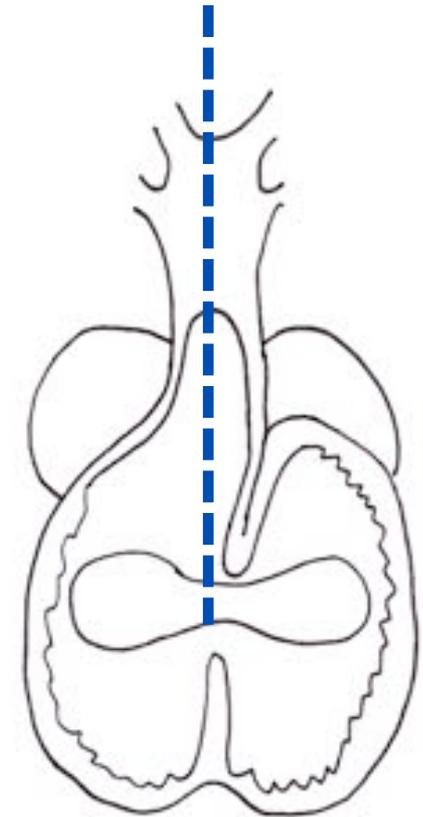
- ❑ Anneau primitif
 - Septum interventriculaire
 - Tissus de conduction
 - Connexion OD-VD
- ❑ Courbure interne
 - Pivot autour duquel s'organise le remodelage des jonctions AV et VA (convergence, wedging)
- ❑ Courbure externe
 - Croissance des ventricules



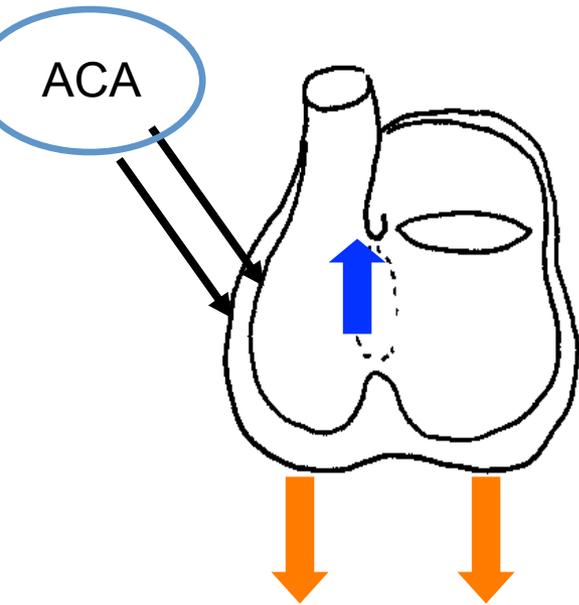
La convergence : série de déplacements morphogénétiques



- ❑ 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)

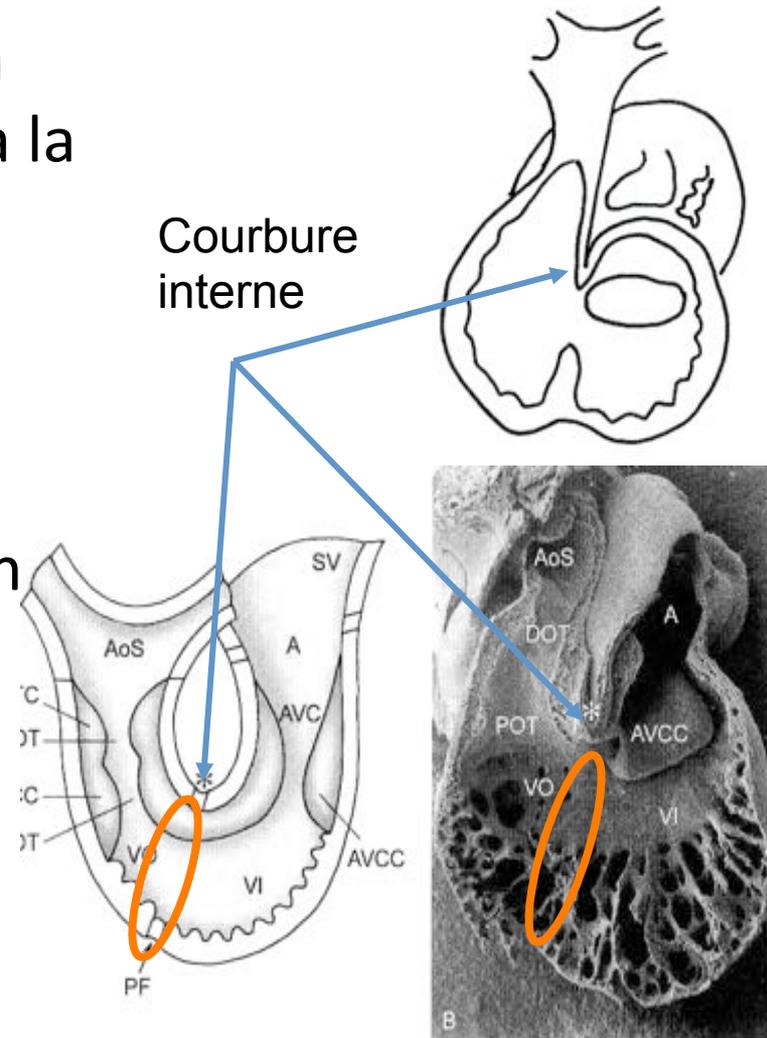
- ❑ rétinoïdes (+/- épicarde) : croissance de la zone compacte et du septum IV (CIV musculaires ?) 10-12 semaines

- ❑ 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

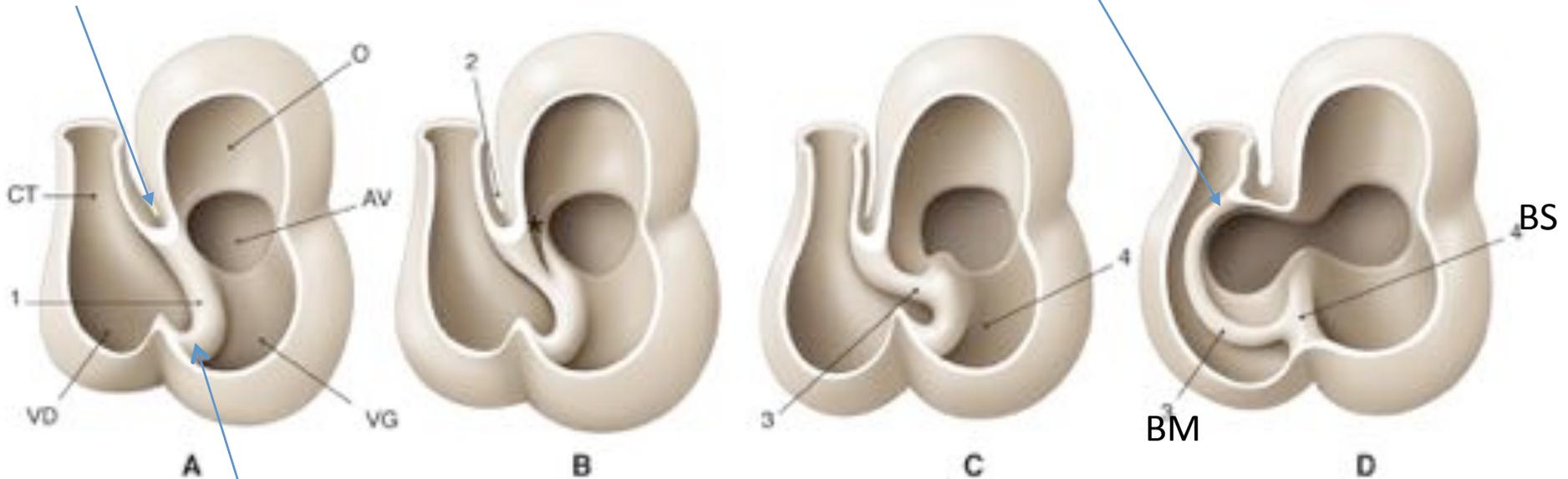


Développement de la jonction AV droite



Courbure interne

Bande pariétale (ventriculo-infundibular fold)



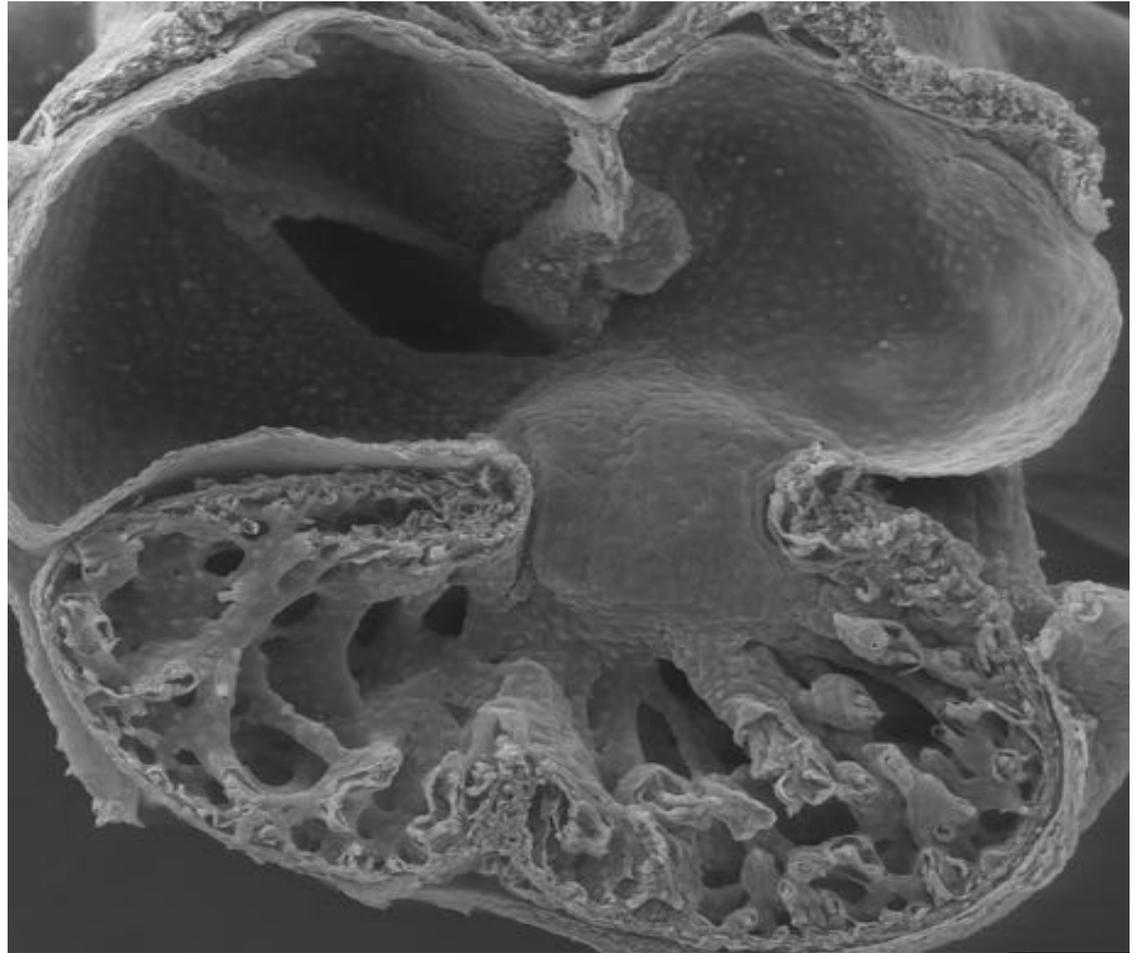
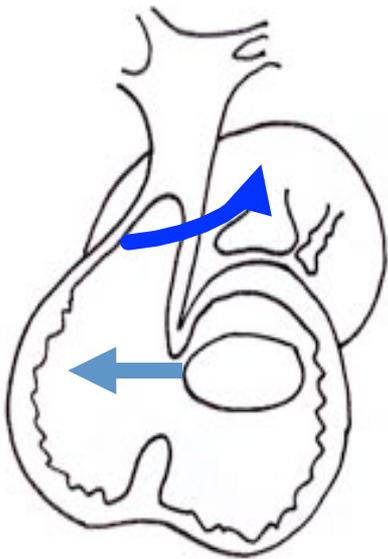
Primary fold (anneau primitif)

Entonnoir tricuspide

+

Bande modératrice
Bande septale

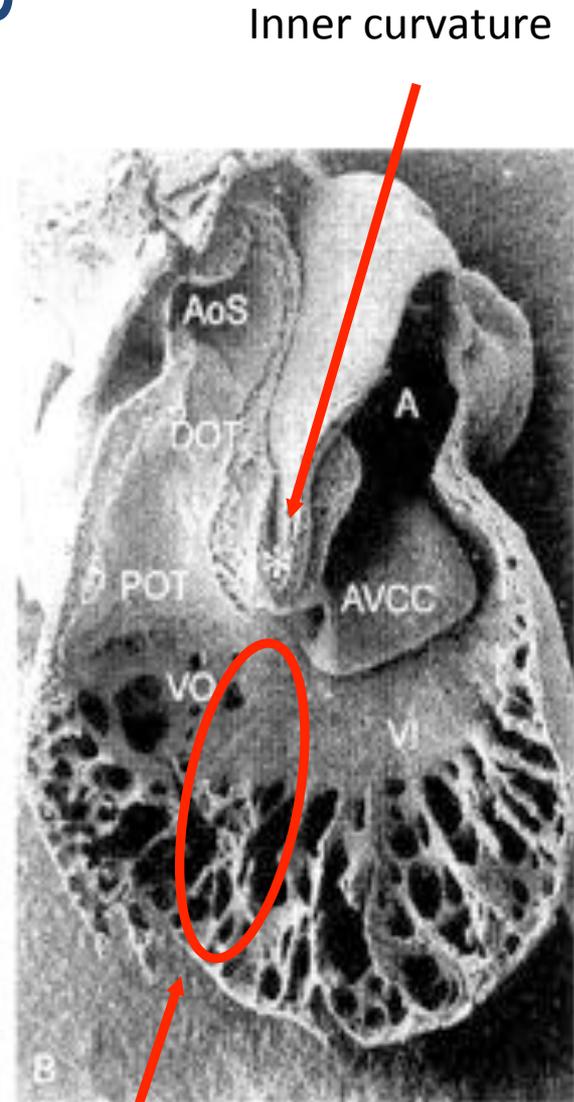
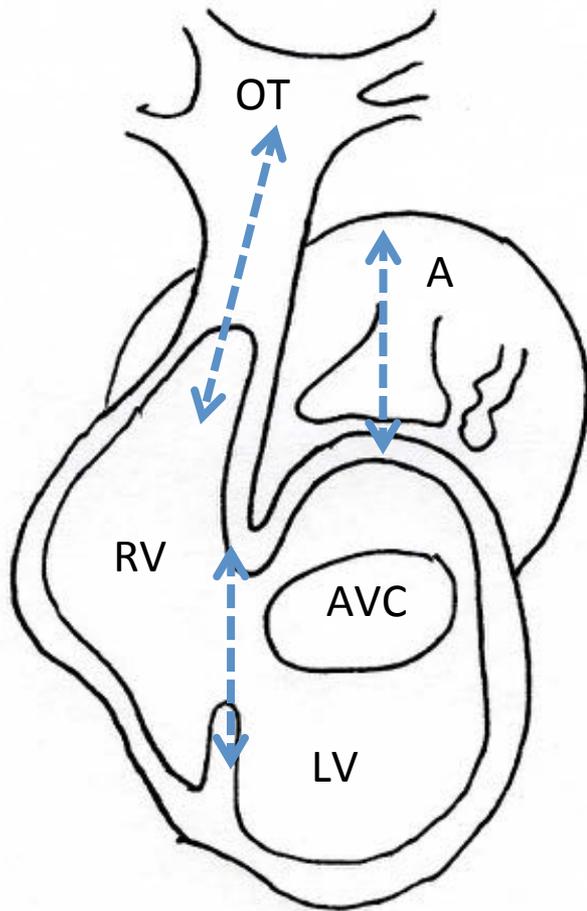
Arrêt du dévpt à J23 : Atrésie tricuspide



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

Embryologie

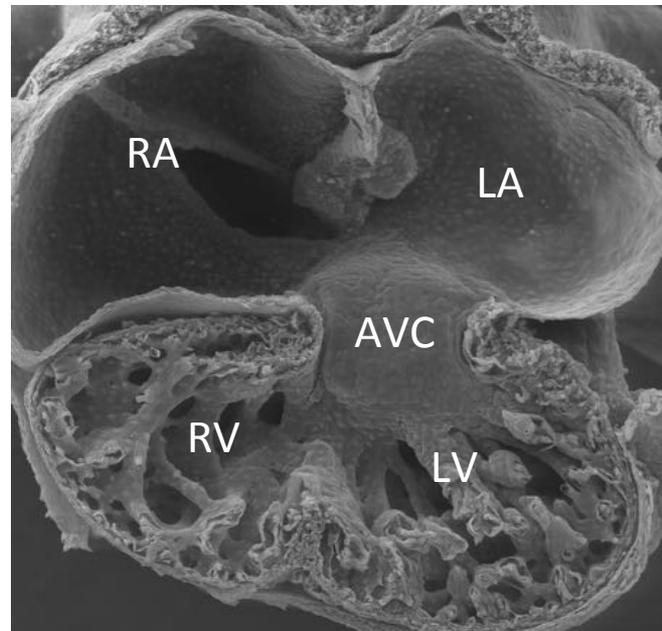
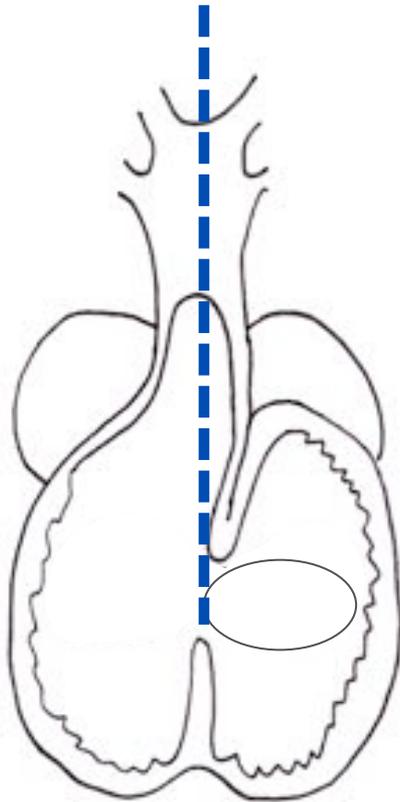
Early looping stage J23



Outer curvature

Primary fold

Late looping / convergence / connexion AV droite



Moorman A. et al Heart 2003

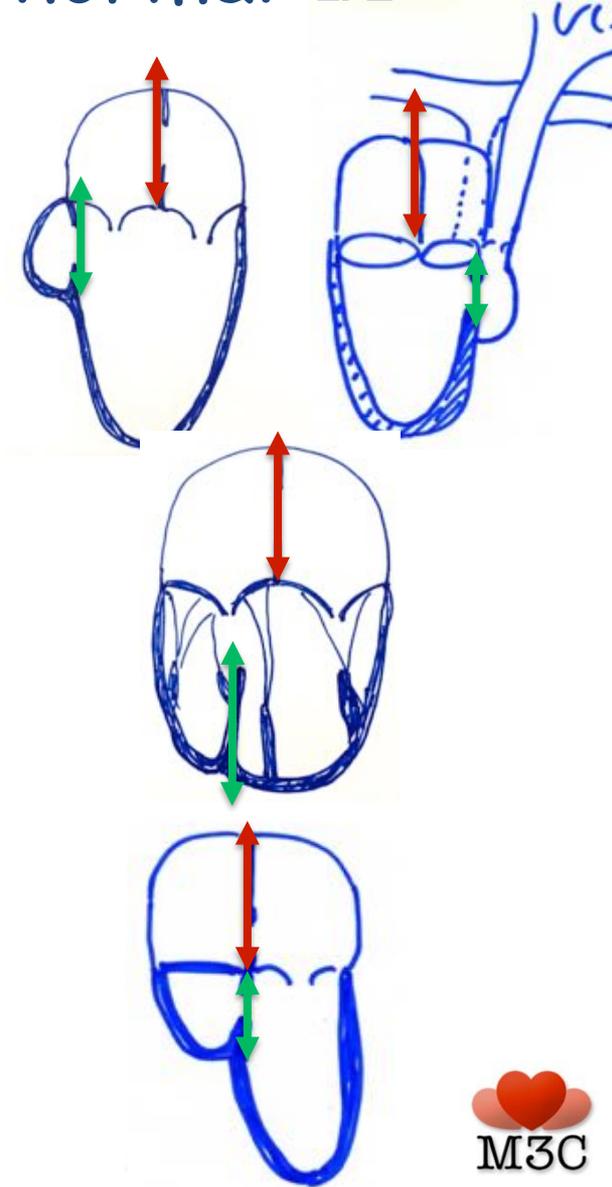
« Ventricule unique »

Interruption du processus normal de développement

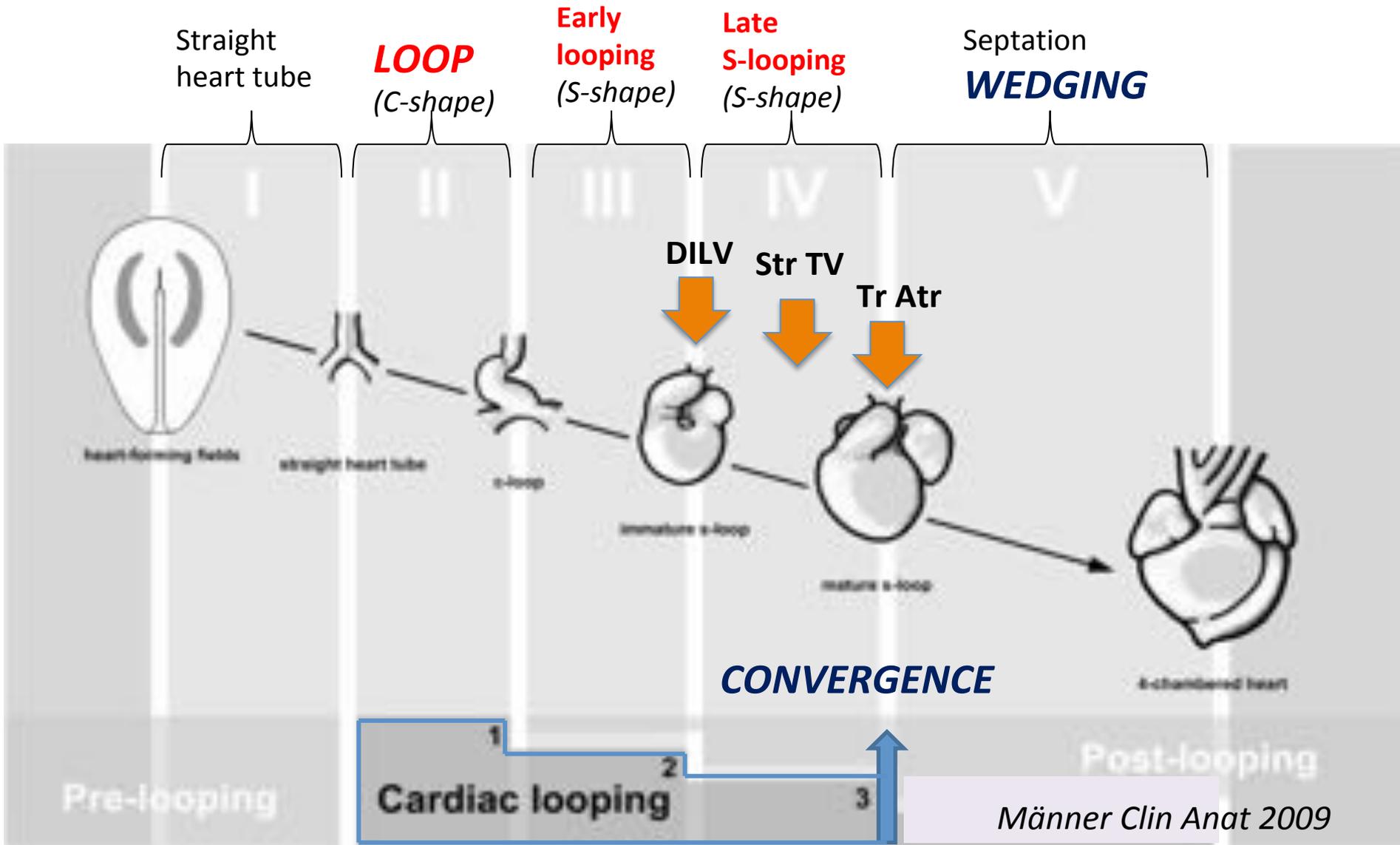
❑ Les deux oreillettes restent connectées au ventricule gauche: ventricule gauche à double entrée

❑ (*Straddling tricuspide*)

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



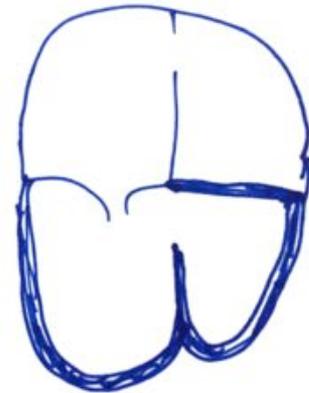
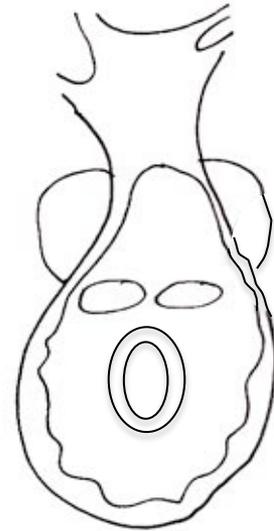
The heart looping : 3 steps



CONVERGENCE

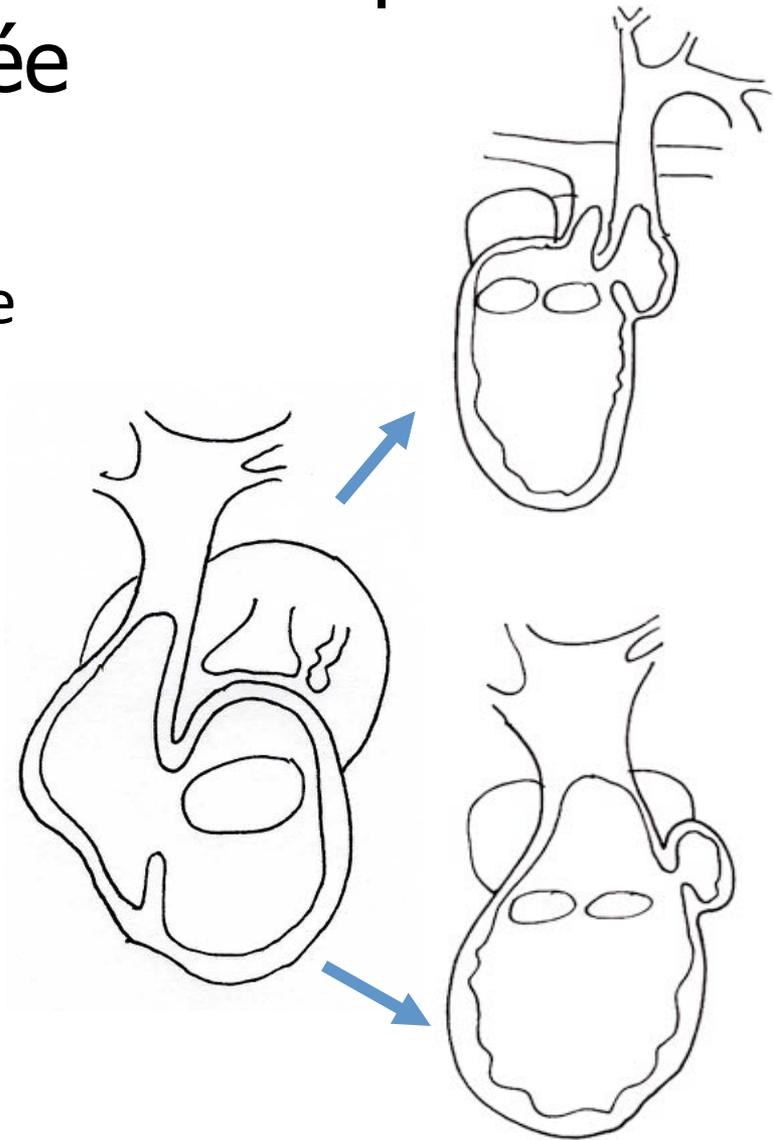
« Ventricule unique »: Aberration complète du développement

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



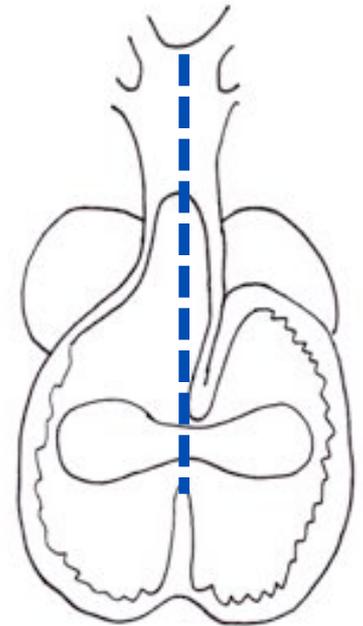
Arrêt du dévpt à J23 : Ventricule unique = à double entrée

- ❑ Type gauche
 - ❑ le plus souvent {S,L,L} (chambre accessoire antérogauche, L-malposition des gros vaisseaux)
- ❑ Type droit
 - ❑ Toujours VDDI
 - ❑ Souvent chambre accessoire absente



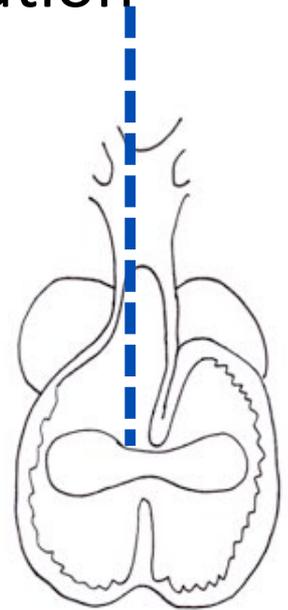
Les anomalies de la convergence

- ❑ 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



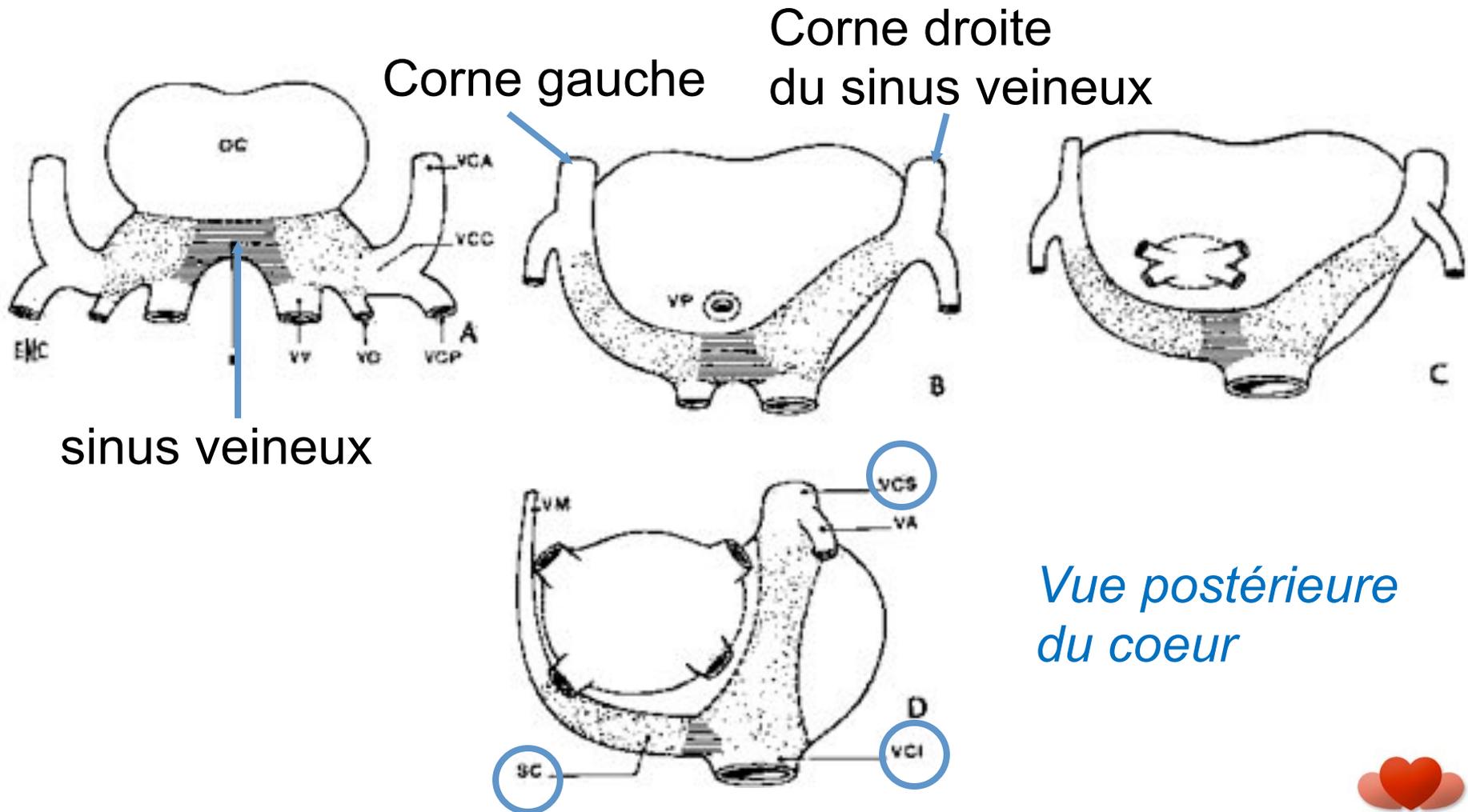
Anomalies de la septation

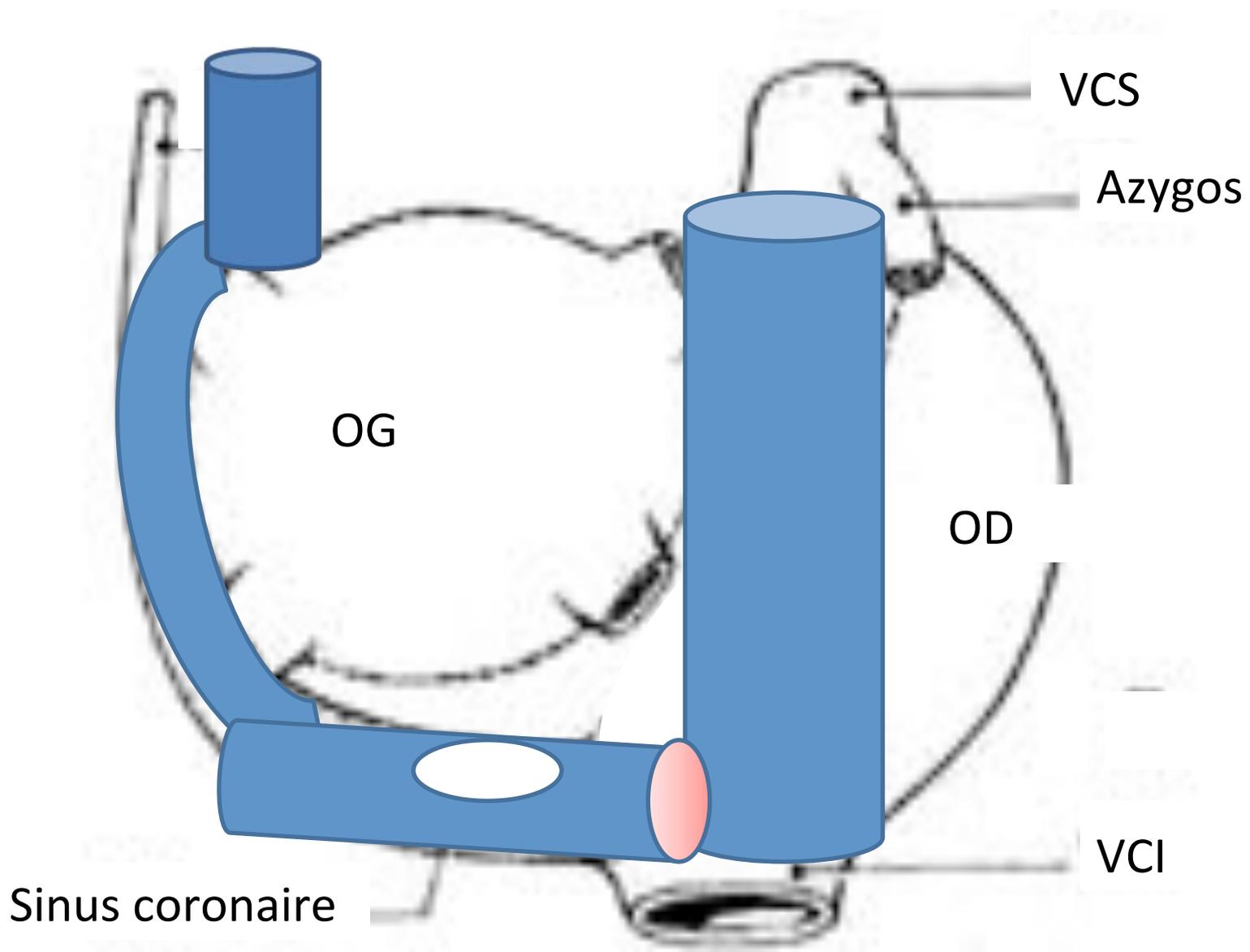
- ❑ La convergence est indispensable à la septation cardiaque
- ❑ Mais pas seulement la convergence...
- ❑ Anomalies de septation :
 - ❑ Auriculo-ventriculaire (CAV)
 - ❑ Atrial (CIA)
 - ❑ Ventriculaire (CIV)
- ❑ Second champ cardiaque (postérieur), bourgeons endocardiques, croissance ventriculaire.....



Septation auriculaire et incorporation du sinus veineux

Veines systémiques : embryologie

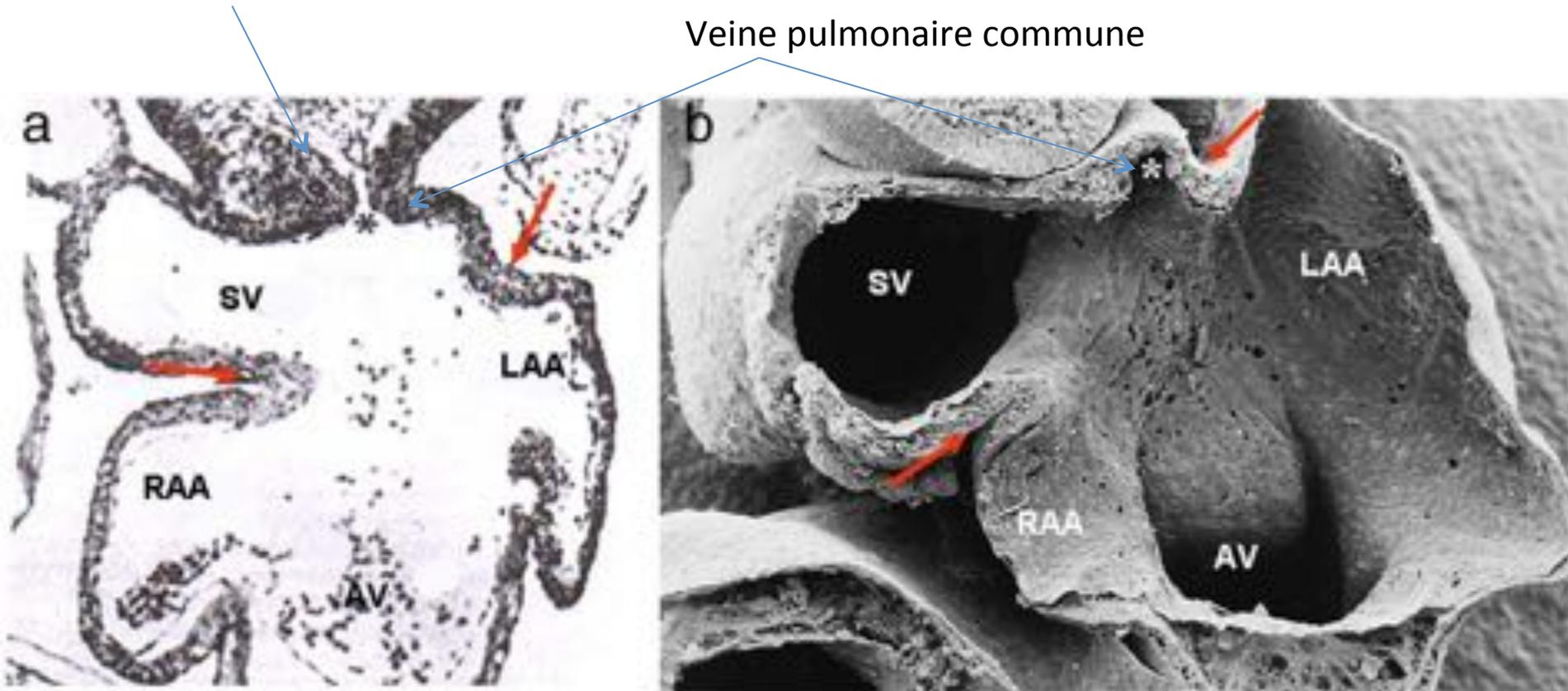




Veines pulmonaires : embryologie

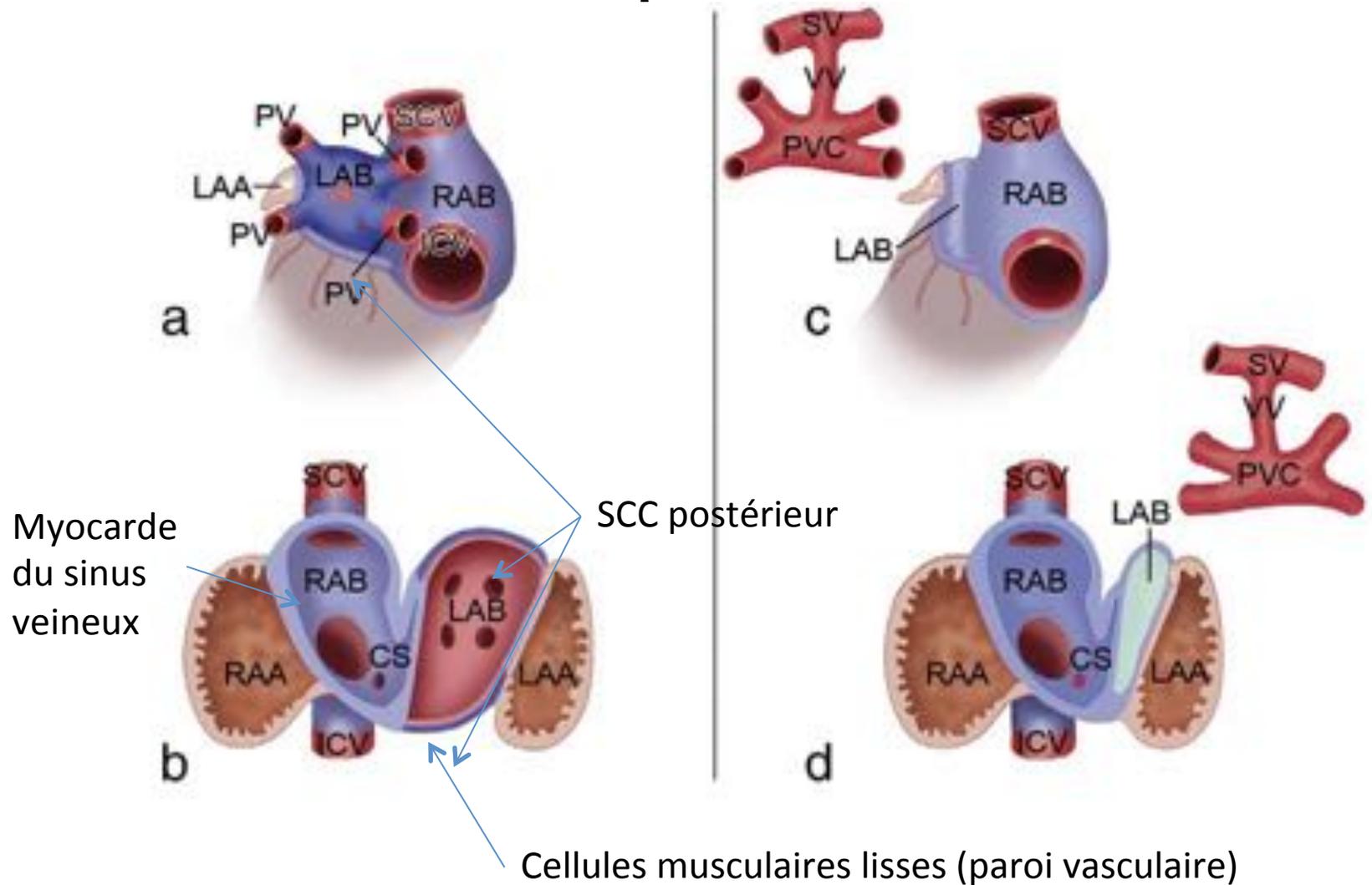
Mésocarpe dorsal
(Second champ cardiaque post)

Veine pulmonaire commune

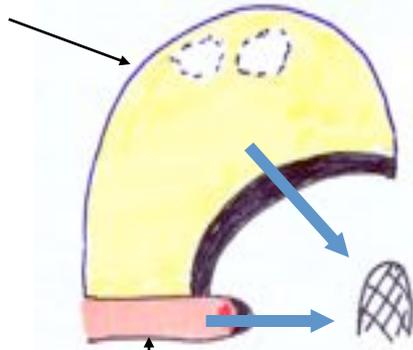


Douglas, Gittenberger-deGroot. Int J Cardiol 2010

Retour veineux pulmonaire anormal



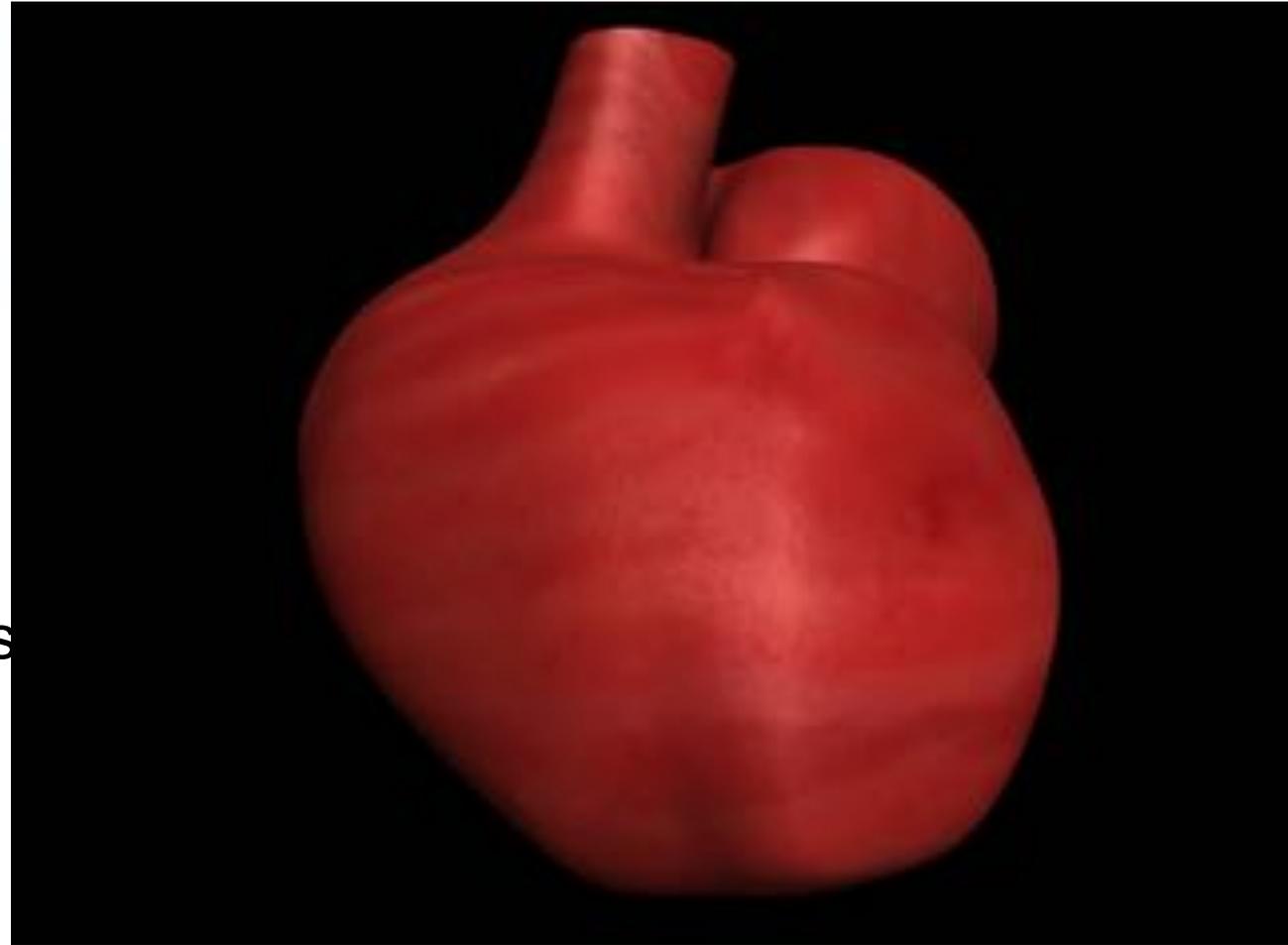
Septum primum



Vestibular spine

Bourgeons endocardiques

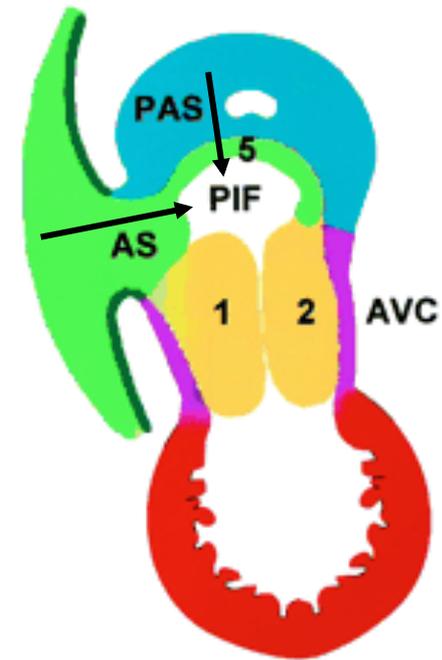
Septation auriculaire



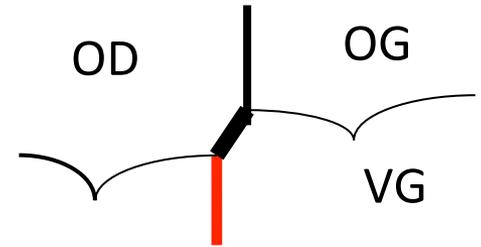
Septation auriculoventriculaire

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

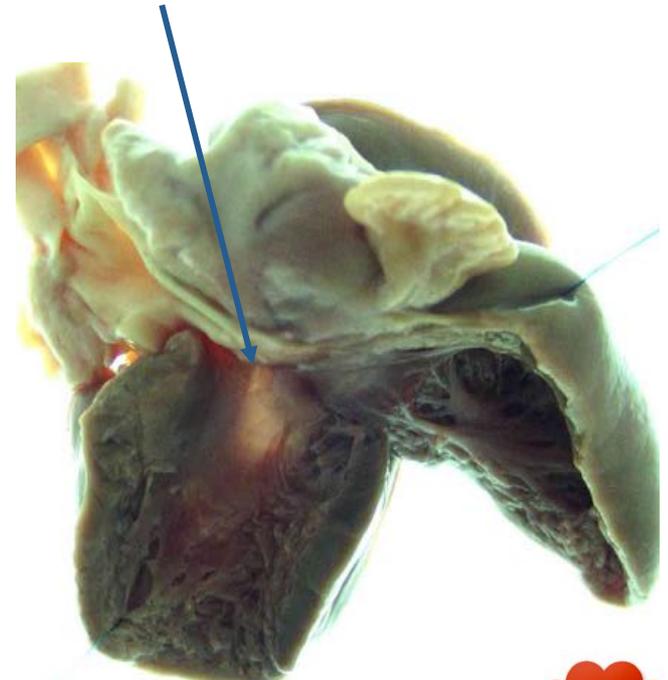
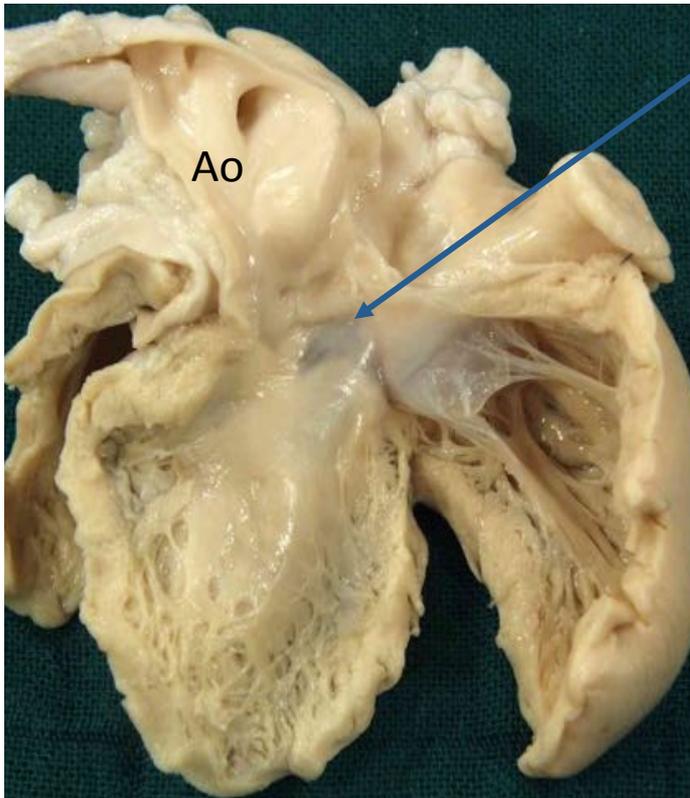


Septation ventriculaire : Formation du septum d'admission

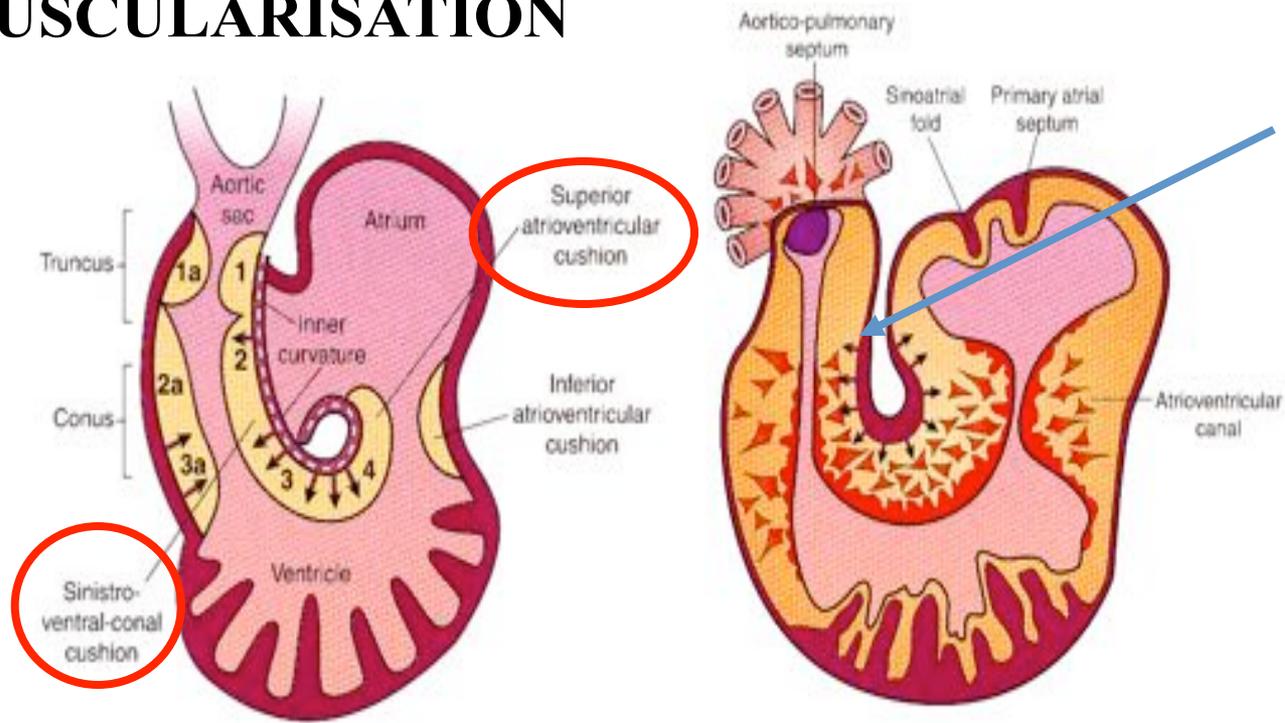


Zone amincie (partie postéro-inférieure du septum interventriculaire)

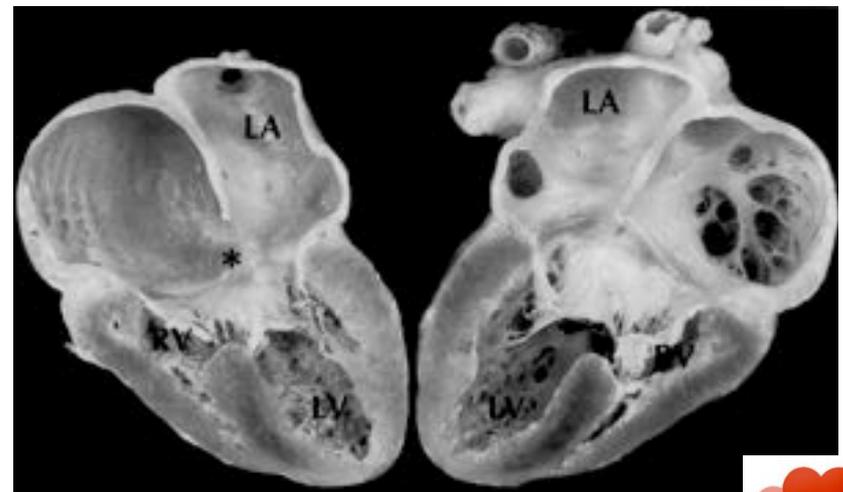
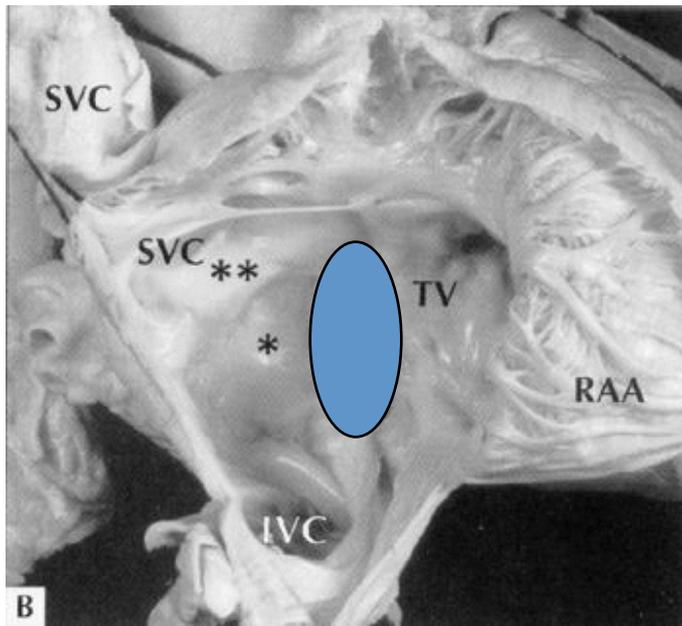
Ventricule gauche



MUSCULARISATION

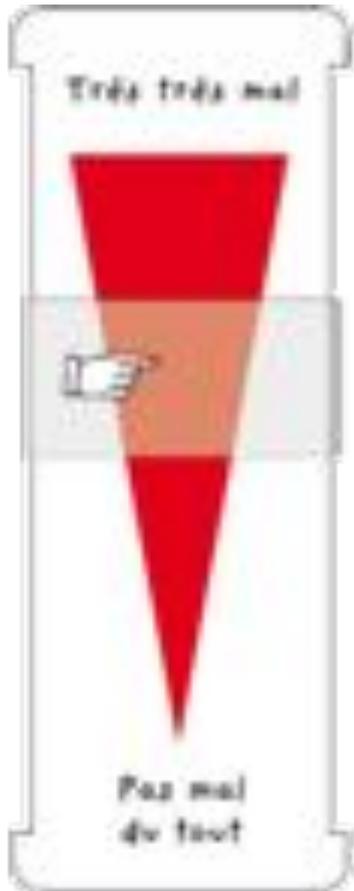


Courbure interne

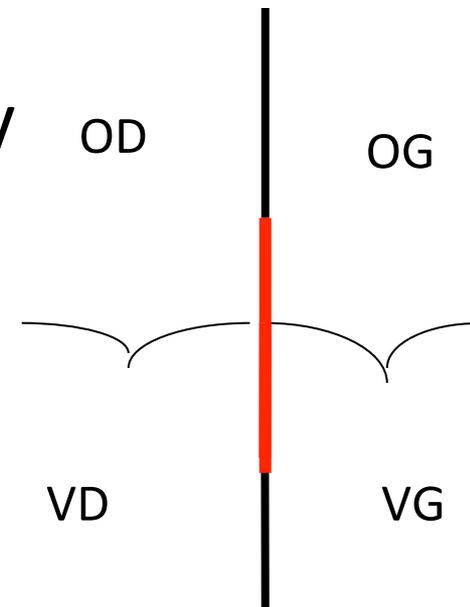


CAV

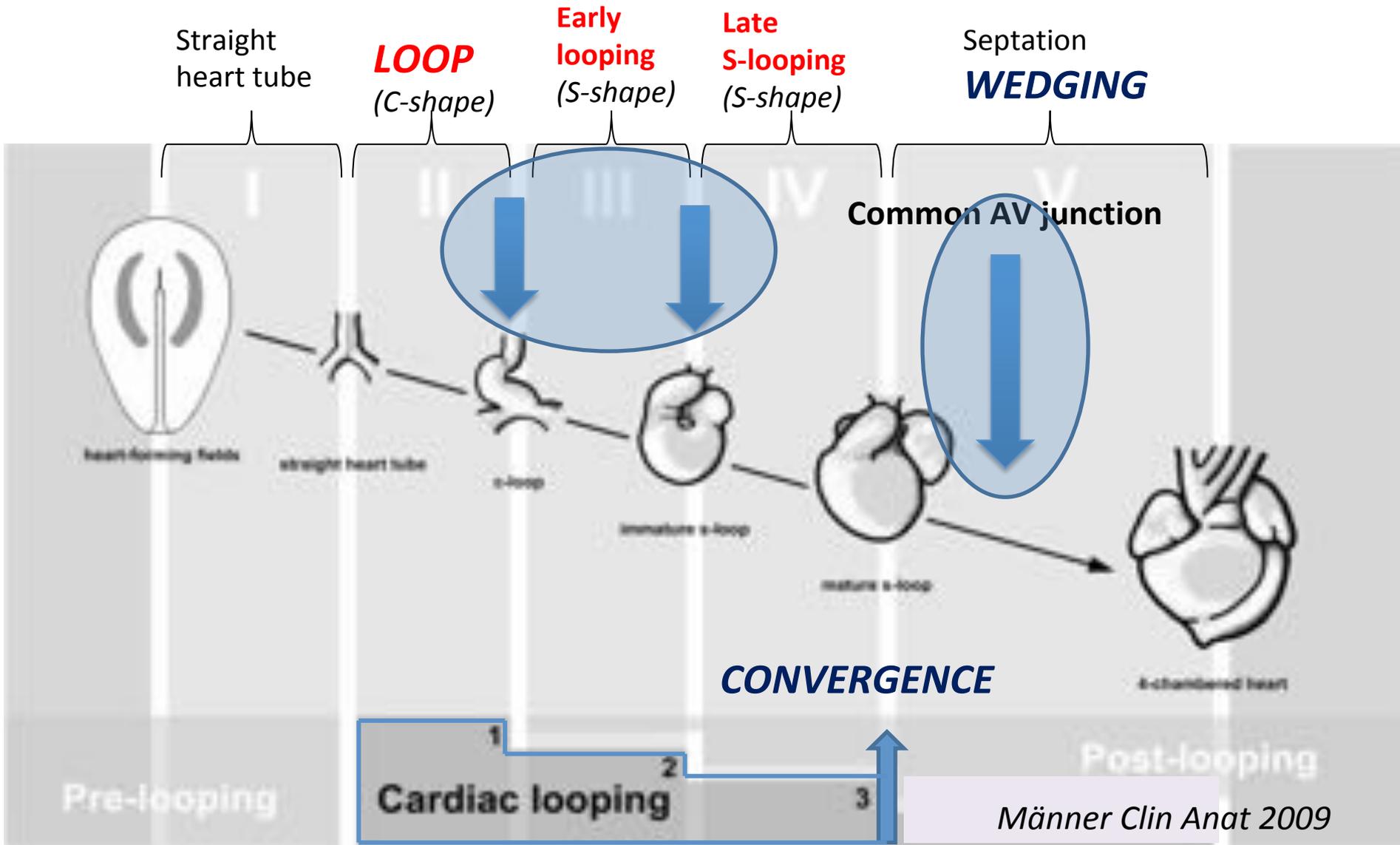
CAV : formes anatomiques



- 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 ?

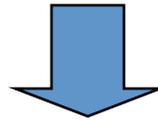


The heart looping : 3 steps



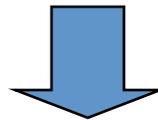
Bourgeons endocardiques

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



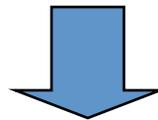
Signaux
myocarde

Ç endocardiques : transformation
épithélio-mésenchymateuse



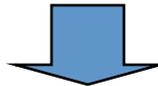
Formation des bourgeons endocardiques

Ç crête
neurale



Ç épicarde

Myocardialization (muscularisation)



SEPTATION CONOTRUNCUS ET CAV

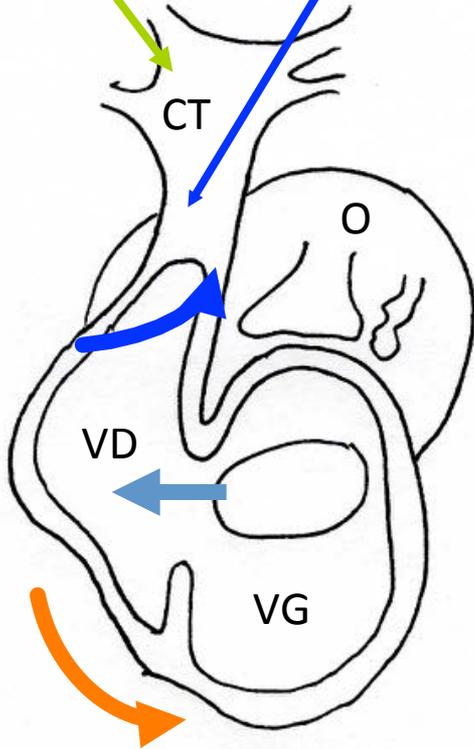
Formation du cœur normal
Les 3 grandes étapes
Loop, Convergence, Wedging

Le wedging :
Formation et septation de la voie
d'éjection

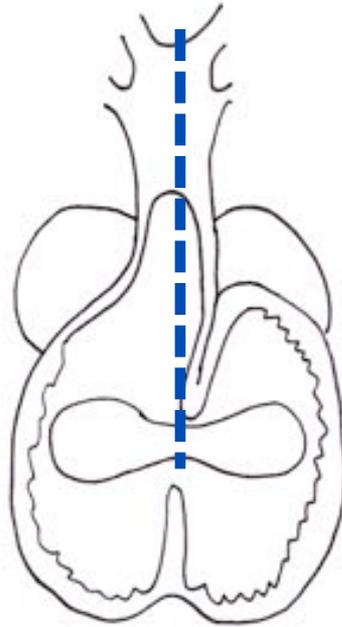
Crête neurale

Second champ cardiaque

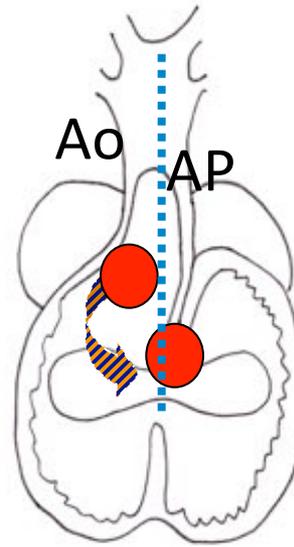
Wedging de la valve aortique = ROTATION



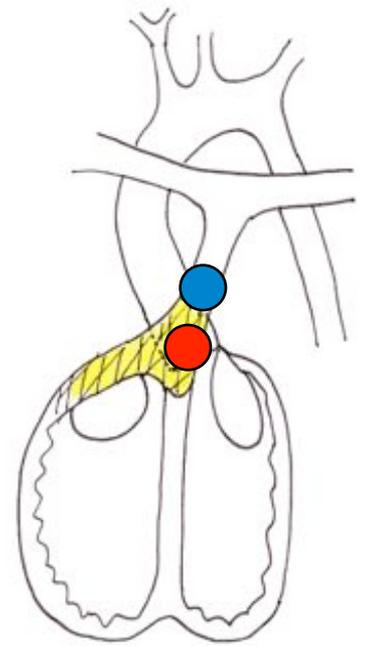
Early looping



Convergence



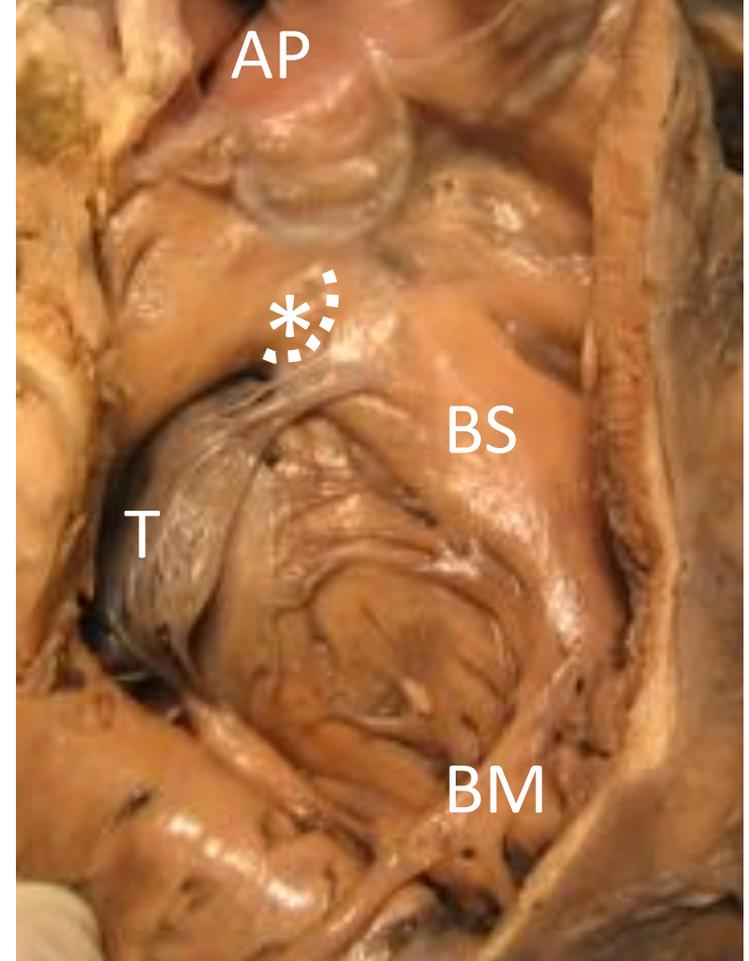
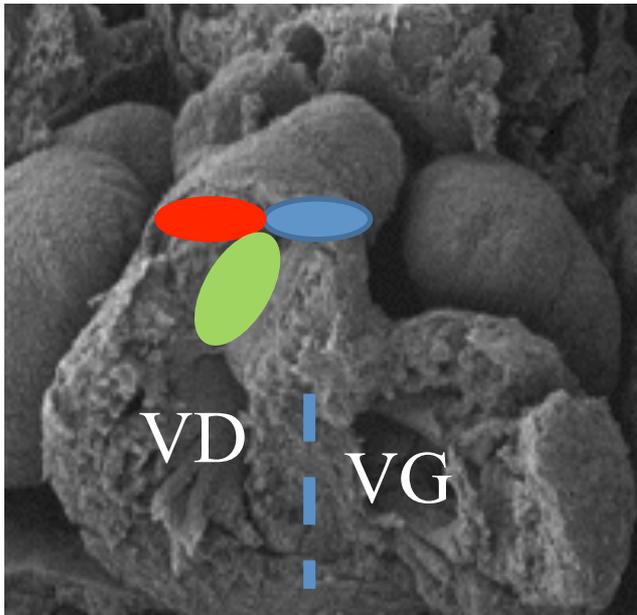
WEDGING



Cœur NI

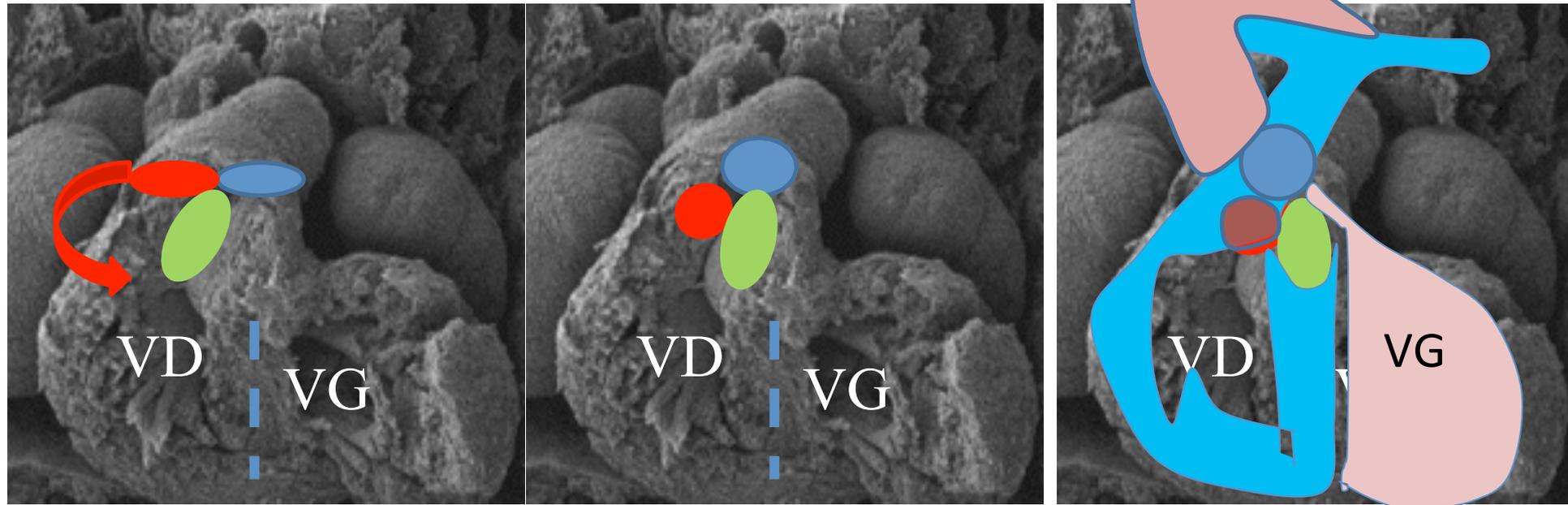
Formation du septum conal

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



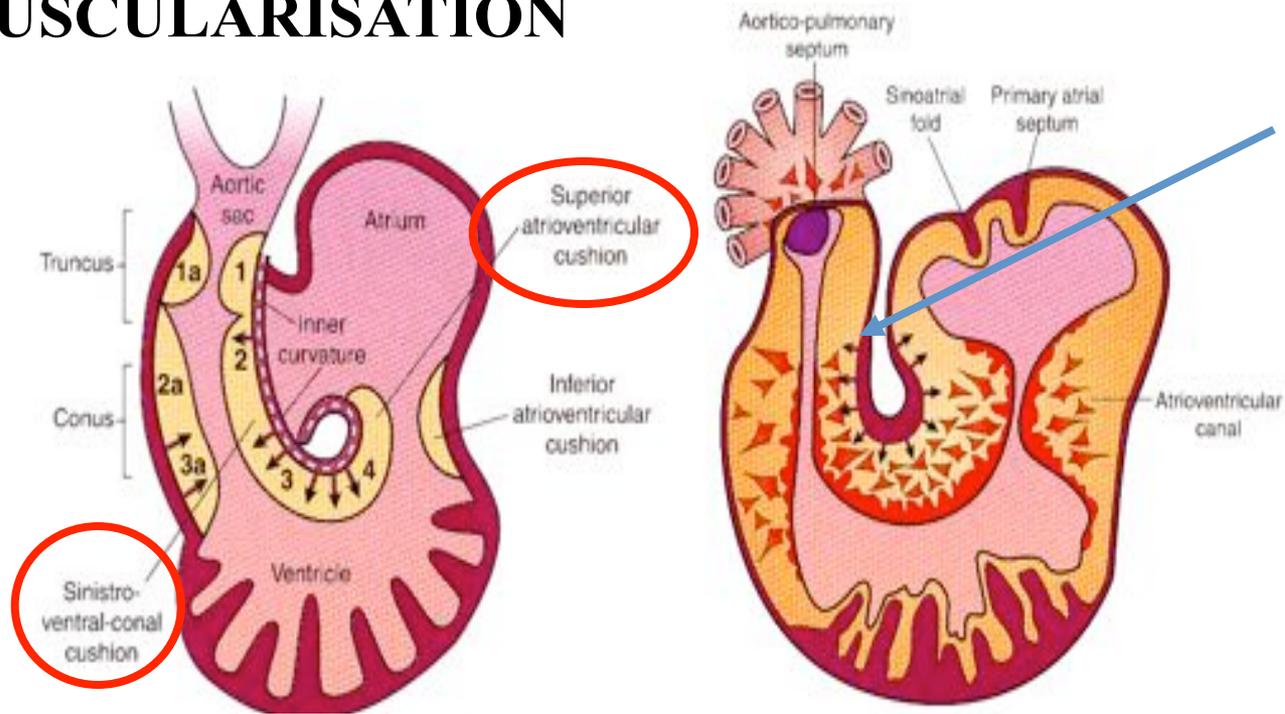
Le septum conal se forme, par fusion des bourgeons endocardiques, en même temps que le wedging (45-49 jours)

Formation du septum conal



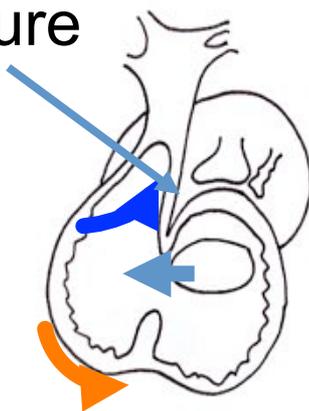
Anomalie du wedging → anomalie de formation et de position du septum conal

MUSCULARISATION

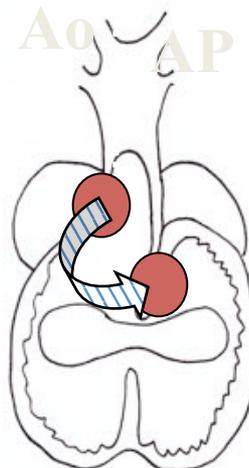


Courbure interne

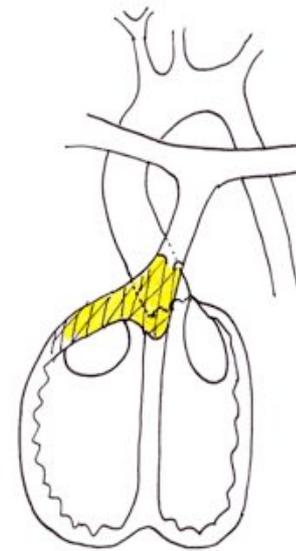
Petite courbure



Early looping

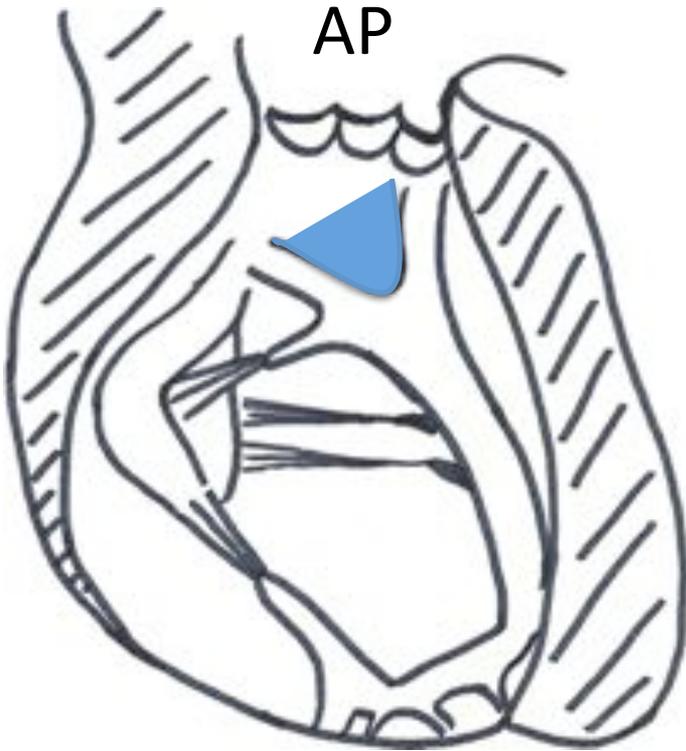


Convergence



Wedging

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

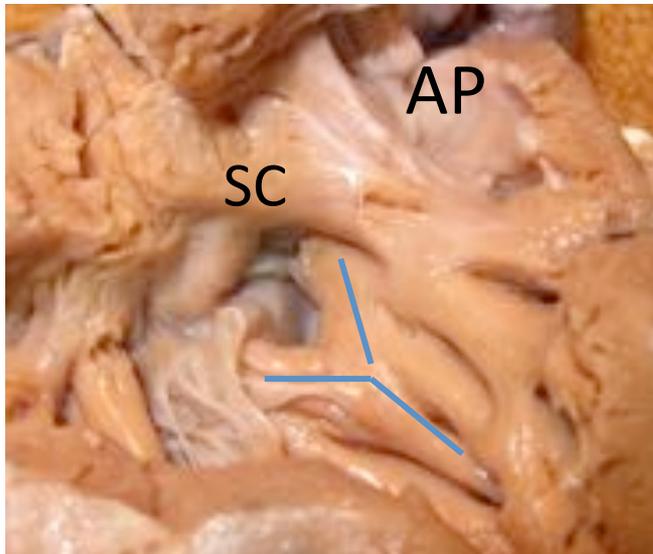


❑ Y de la bande septale = Zone de fusion entre le septum conal et le septum interventriculaire primitif

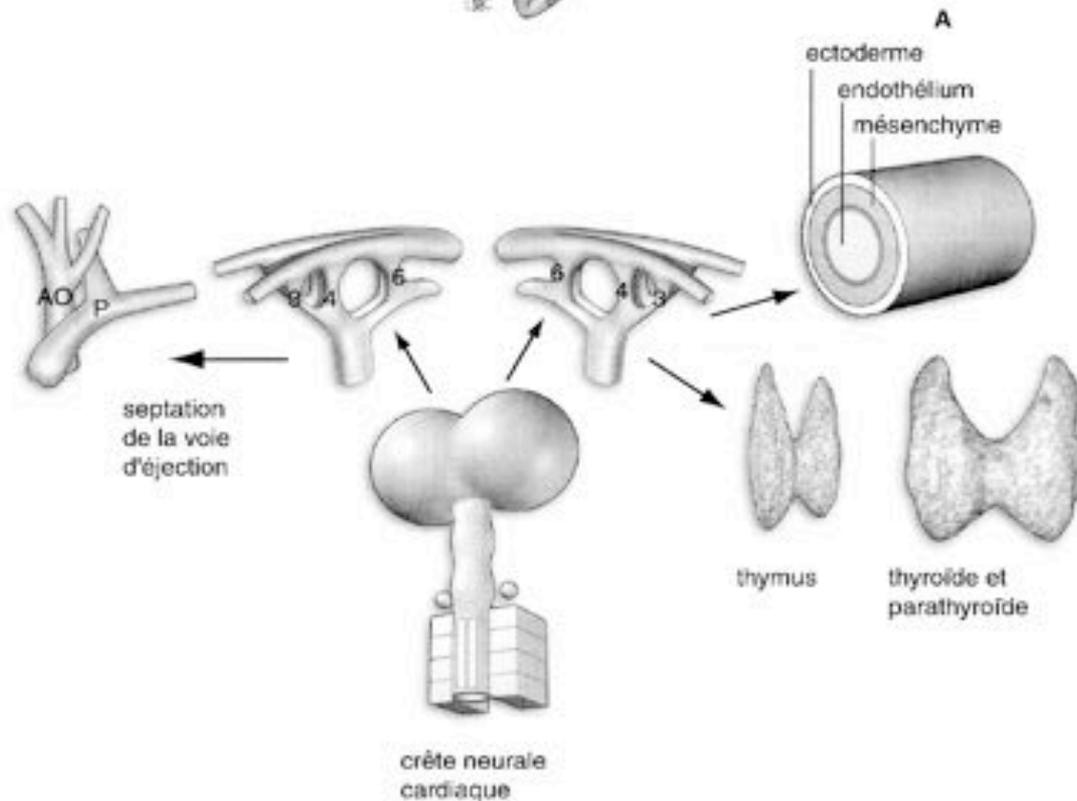
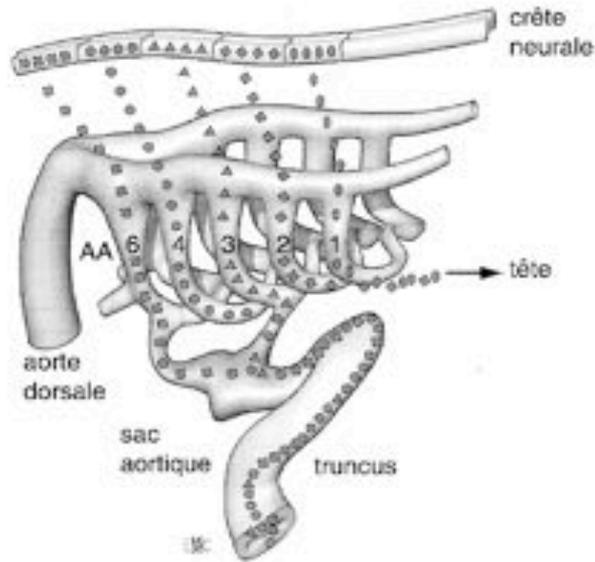
❑ Pas de fusion à ce niveau (hypoplasie ou malalignement du septum conal) →

CIV de l'outlet

(cardiopathies conotruncales)



Septation conotruncale : LA CRETE NEURALE CARDIAQUE



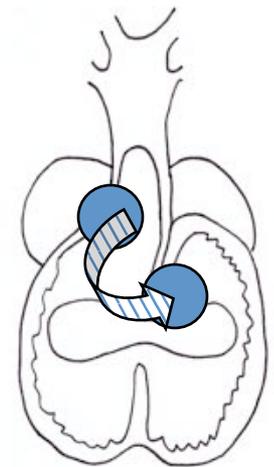
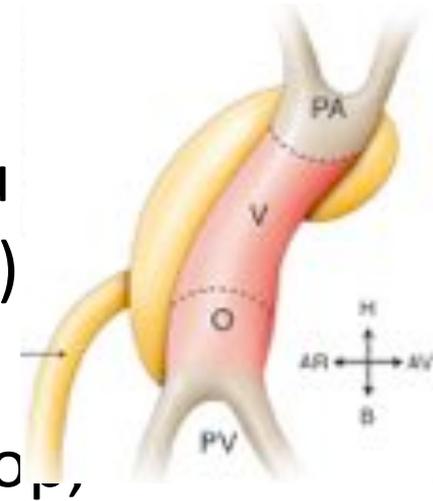
SEPTATION CONOTRUNCALÉ

ROLE DE LA CRÊTE 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)

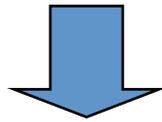
Septation conotruncale : Rôle de l'aire cardiaque antérieure (SCC)

- ❑ 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 lœc, 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

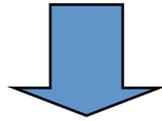


Embryologie : Interaction crête neurale / Aire cardiaque antérieure

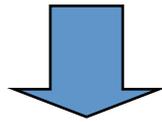
Défaut de migration des cellules de la crête neurale



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



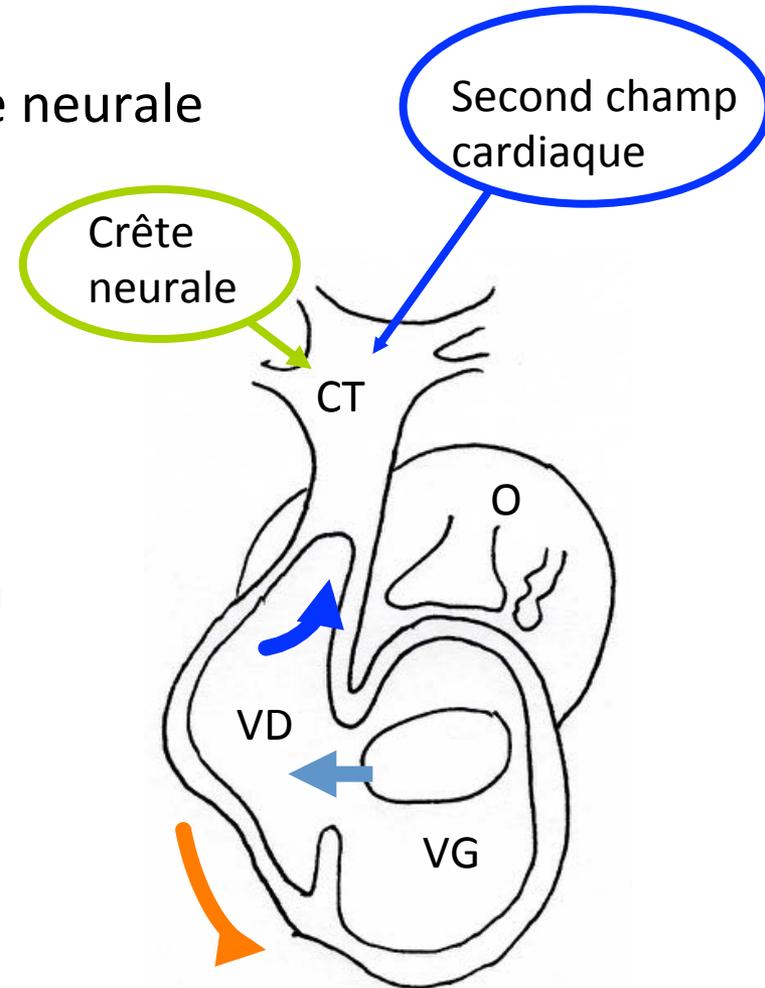
Défaut d'élongation de la voie d'éjection



Défaut de wedging

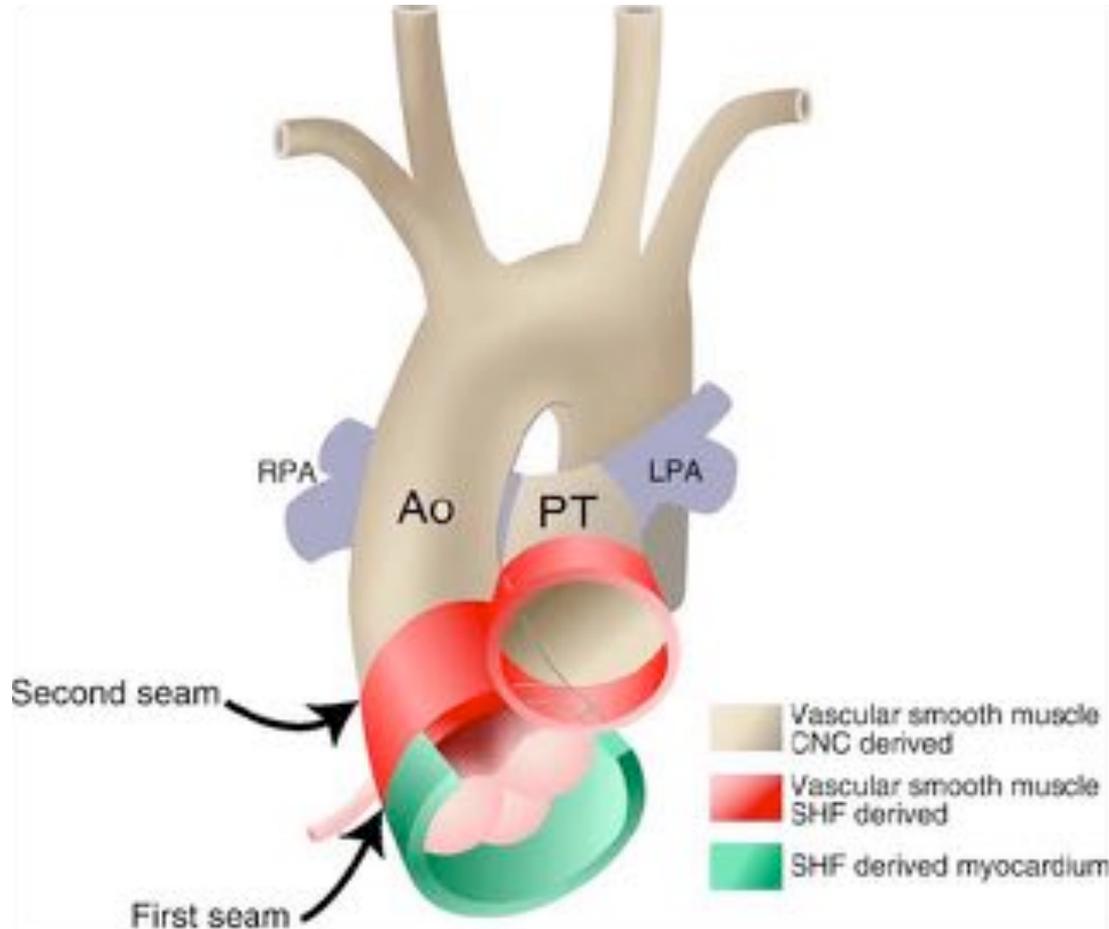


CARDIOPATHIES CONOTRUNCALES



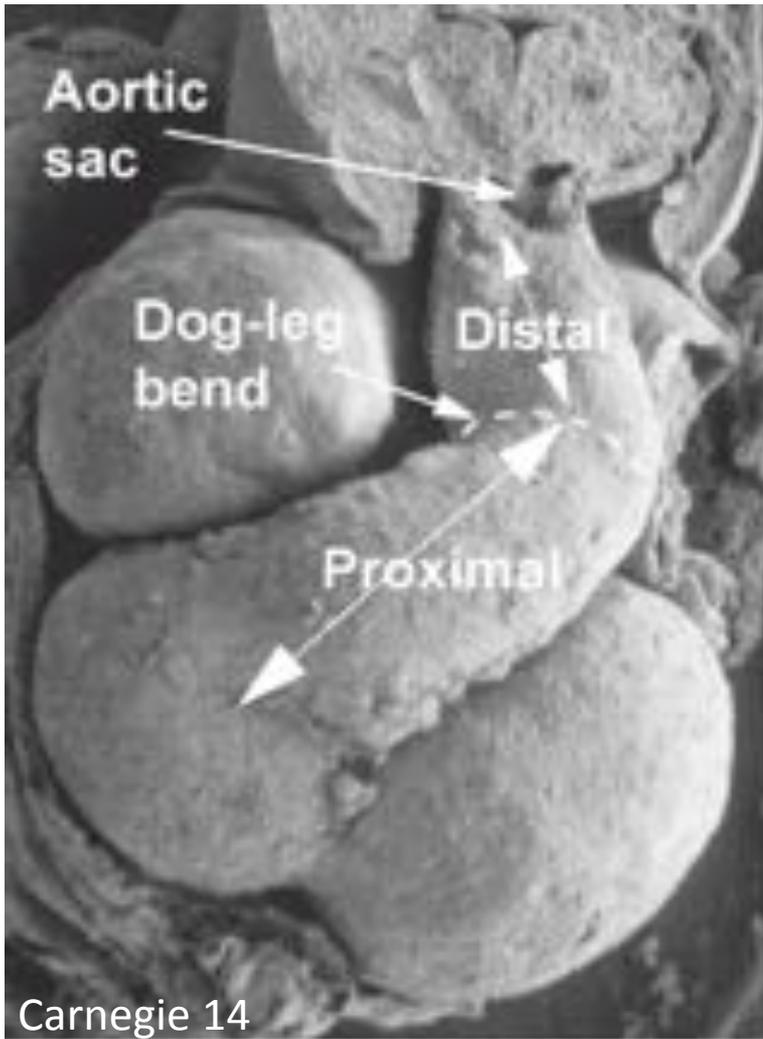
Septation conotruncale

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

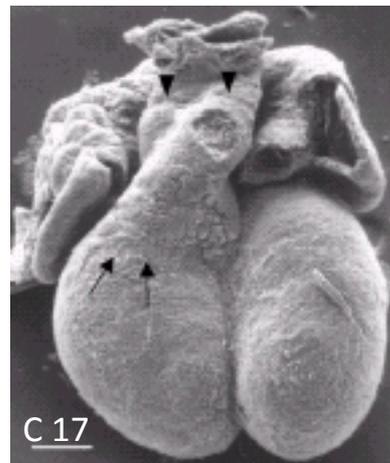


Waldo et al, Dev Biol 2005 ; 281 : 78-90.

Septation de la voie d'éjection



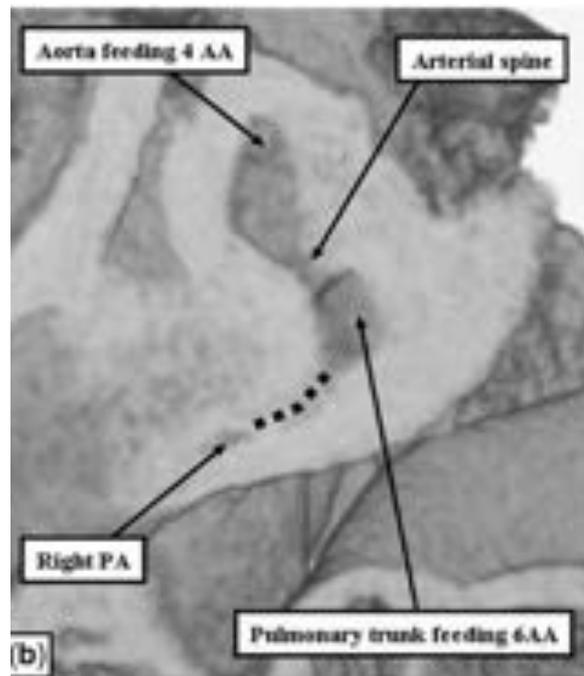
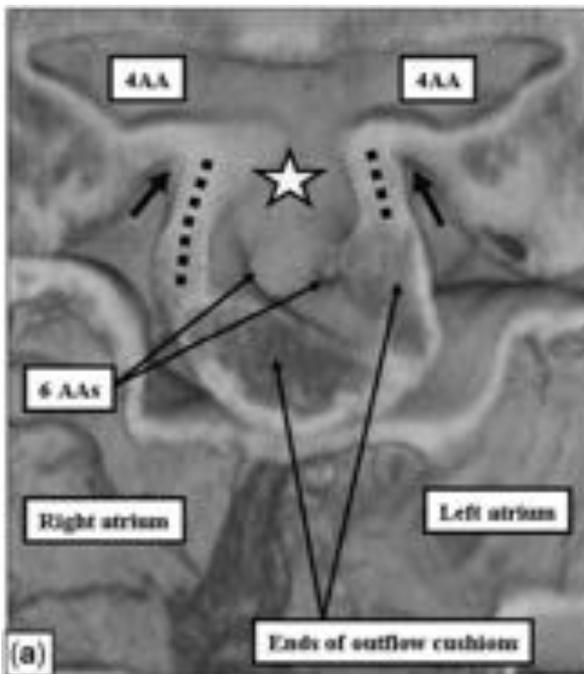
- Voie d'éjection : 3 parties
 - Proximale
 - conus
 - Distale
 - Aorte ascendante
 - Tronc artère pulmonaire
 - Intermédiaire (« bend »)
 - Valves et sinus de Valsalva



Webb et al. J Anat 2003

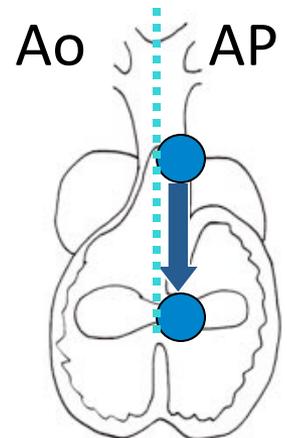
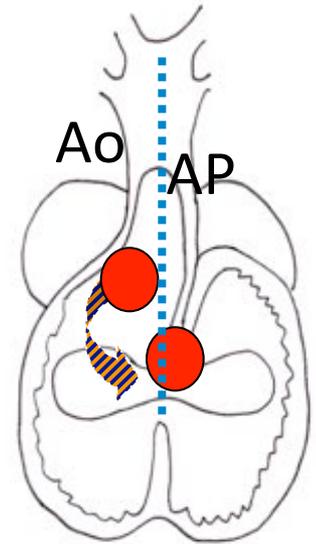
Septation de la voie d'éjection

- ❑ 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

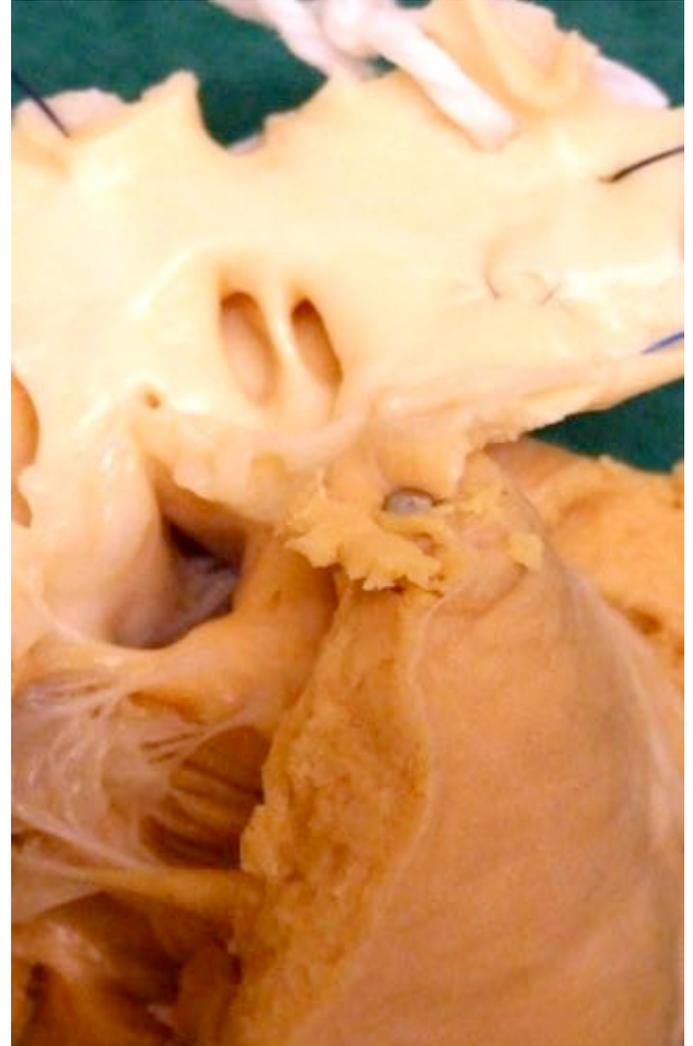
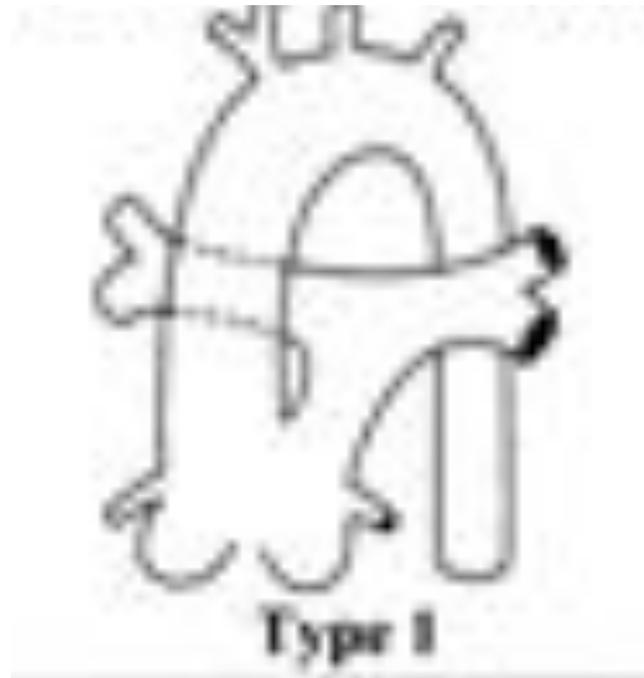


Anomalies du pôle artériel (outflow tract) : pathologies du wedging

- Cardiopathies conotruncales (de la crête neurale et du second champ cardiaque antérieur)
 - Fallot, APSO
 - Tronc artériel commun
 - Certains VDDI, certaines IAA
 - CIV d'éjection (malalignement)
- Transposition des gros vaisseaux
 - Aussi pathologie du wedging
 - Mais : anomalie de la latéralité G-D (avec hétérotaxies, double discordance)



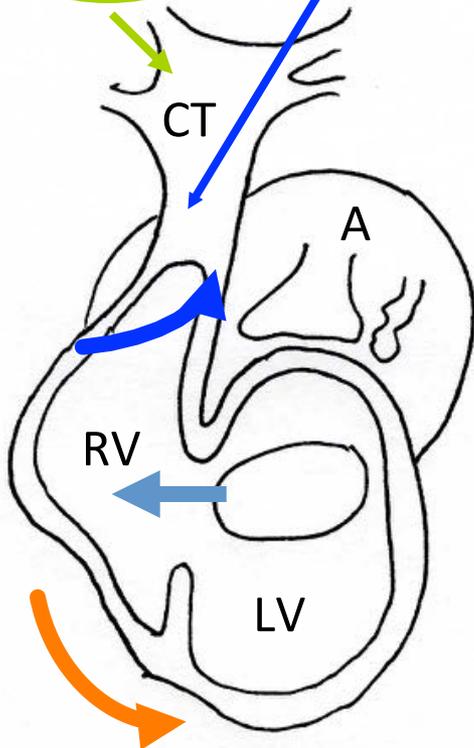
Tronc artériel commun



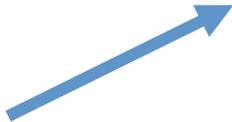
Crête neurale cardiaque

Second champ cardiaque antérieur

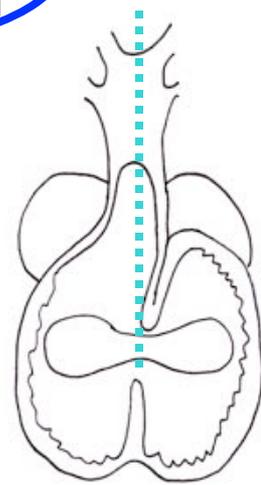
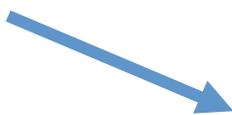
Rotation de la valve aortique ou wedging



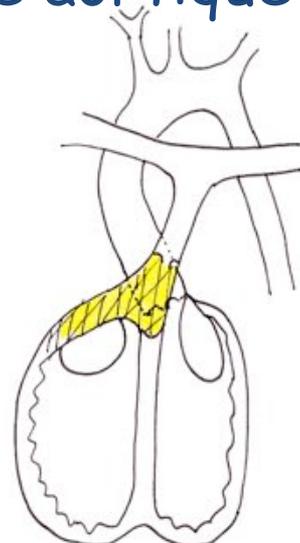
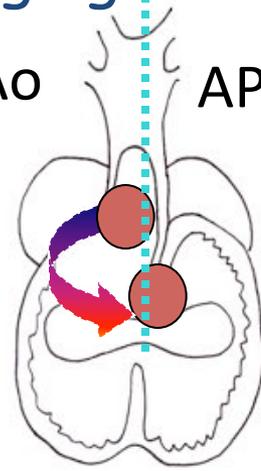
Wedging « normal » = rotation



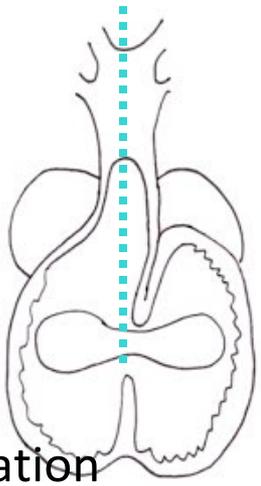
Wedging « inversé » = pas de rotation



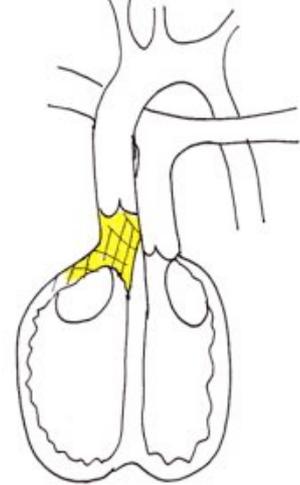
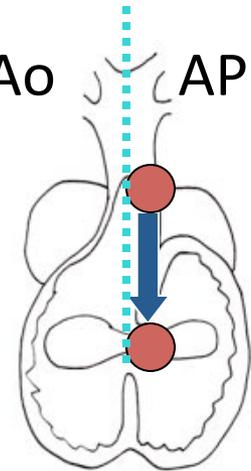
Ao AP



Cœur normal



Ao AP



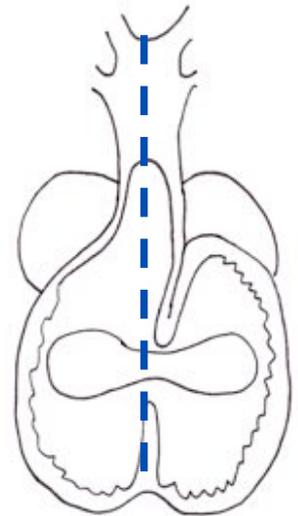
Early looping

Convergence

Wedging

VDDI : Mécanismes embryologiques

- ❑ Le VDDI résulte d'un *arrêt dans le développement cardiaque normal* :
 - **Précoce** : au stade de « early looping » ou avant : « cœur primitif »
 - en général par hypodéveloppement du VG
 - le VDDI est alors « obligatoire »
 - **Tardif** : anomalies du wedging, entraînant un malalignement entre le septum conal et le reste du septum
 - CIV de l'outlet (éjection)
 - discontinuité mitro-aortique (wedging normal) ou mitro-pulmonaire (wedging inversé)



VDDI : mécanismes embryologiques

3 groupes (Van Praagh)

- ❑ **Groupe 1** : VDDI avec anomalies seulement au niveau du conotruncus

=

VDDI « tardifs » par insuffisance de wedging

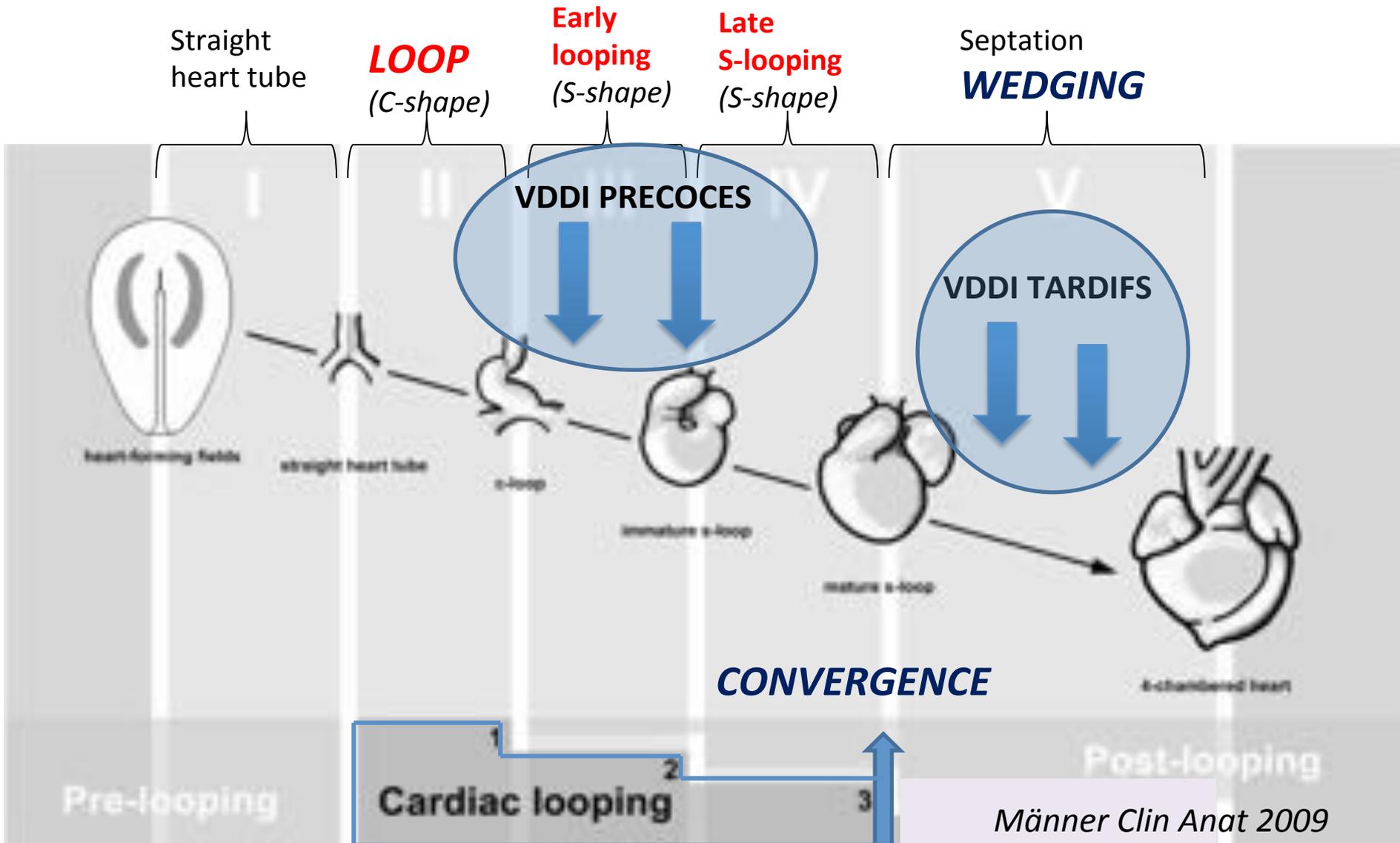
- ❑ **Groupe 2** : VDDI avec anomalies du conotruncus + des ventricules (VG) et des valves AV
= VDDI « précoces » au stade du « early looping »

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

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

Van Praagh S, Van Praagh R et al. Coeur 1988;19:484-502.

The heart looping : 3 steps



VDDI « précoces »

❑ Anomalies du situs (latéralité)

- Van Praagh type 3
- CIV non committed
- Malformations associées (CAV++, retours veineux)

❑ Défaut de convergence

- Van Praagh type 2
- CIV non committed
- Anomalie de développement du ventricule gauche et de la mitrale

VDDI « tardifs » (Van Praagh type 1)

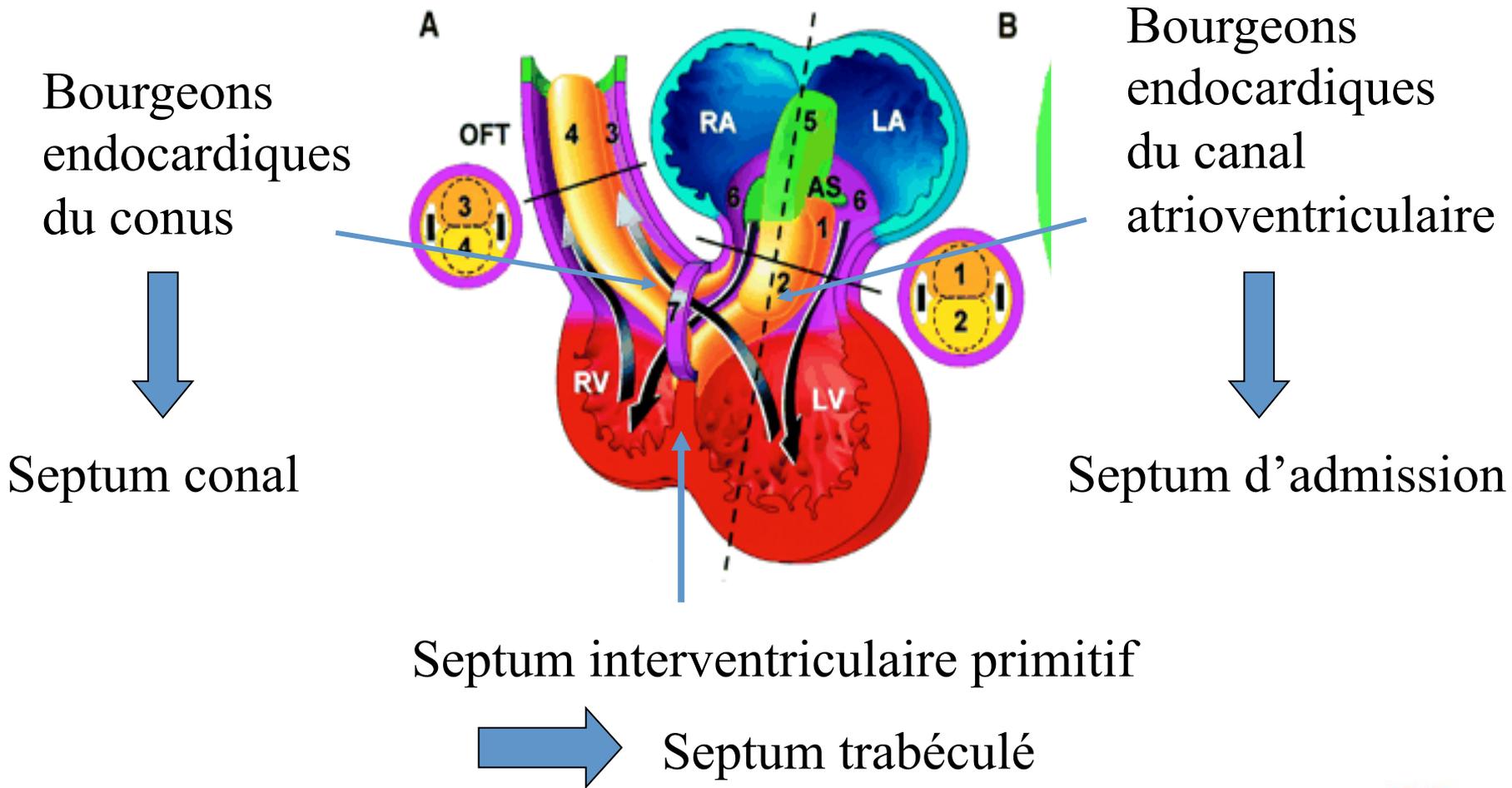
Wedging incomplet

2 mécanismes différents

- ❑ Insuffisance de rotation : VDDI avec CIV sous-aortique et doubly committed
 - Dextroposition aortique, Fallot
 - crête neurale et second champ cardiaque

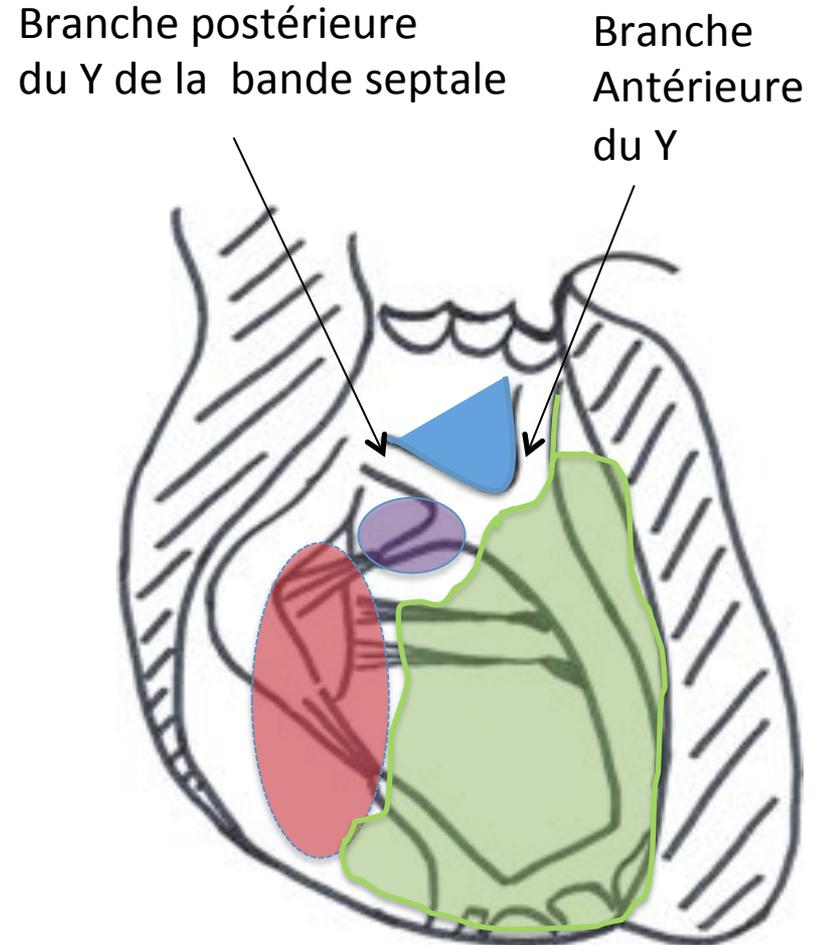
- ❑ Absence de rotation : VDDI avec CIV sous-pulmonaire
 - TGV
 - Latéralité

Formation du septum interventriculaire



Anatomie du septum interventriculaire

- ❑ Septum conal
 - = infundibulaire
 - = outlet septum
- ❑ Septum d'admission
 - = inlet septum
- ❑ Septum trabéculé
- ❑ Septum membraneux



Les 4 principaux types de CIV

Muscle papillaire du conus (Lancisi)

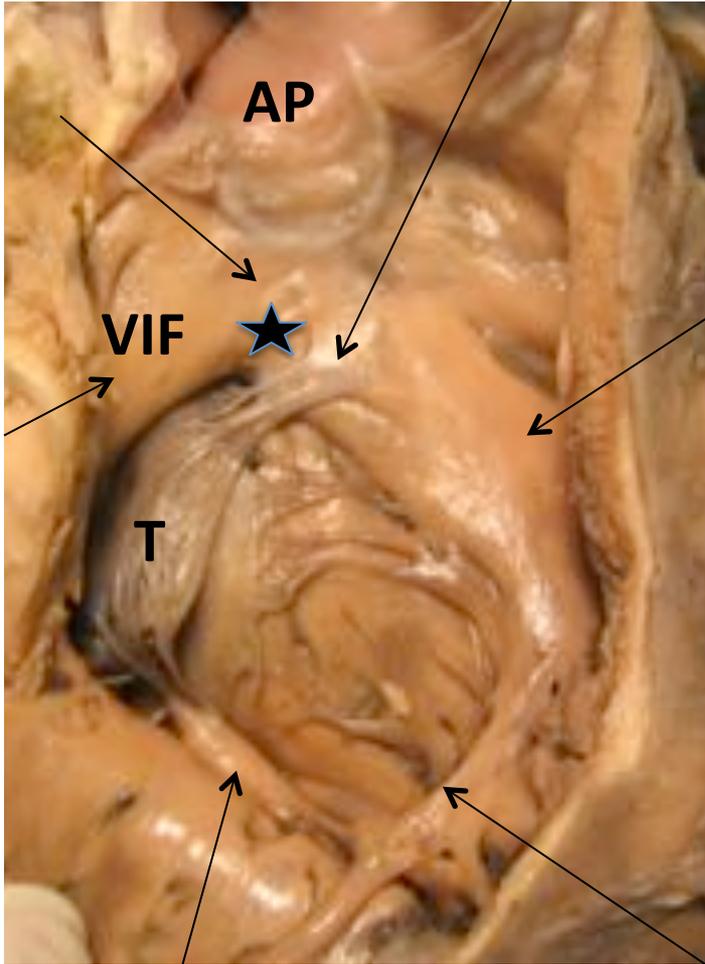
Conus sous-pulmonaire

AP

VIF

Ventriculo-infundibular fold

T

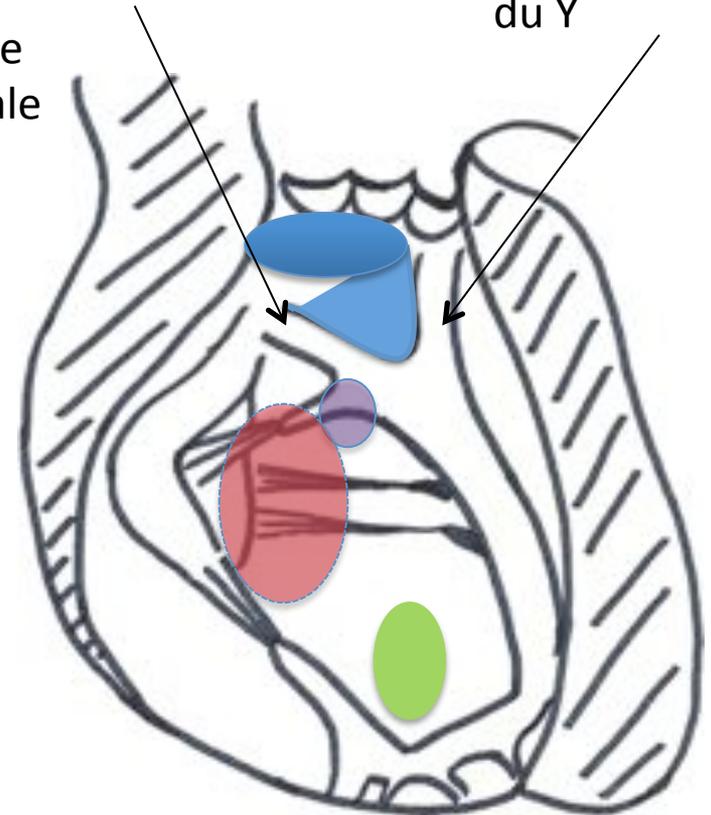


Pilier antérieur de la tricuspide

Branche postérieure du Y de la bande septale

Branche Antérieure du Y

Bande septale

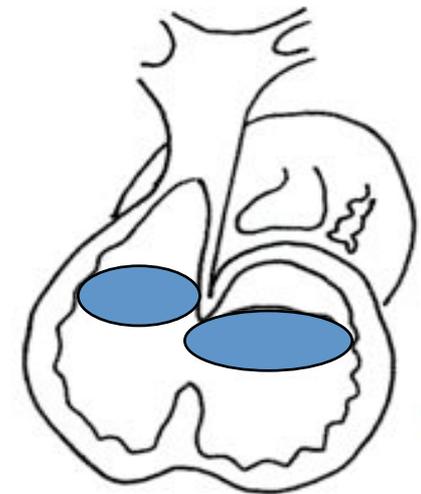
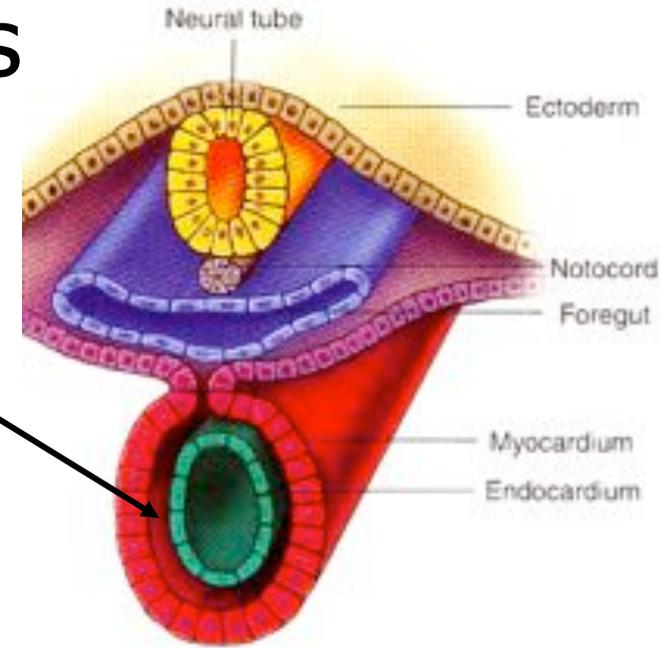


Bande modératrice

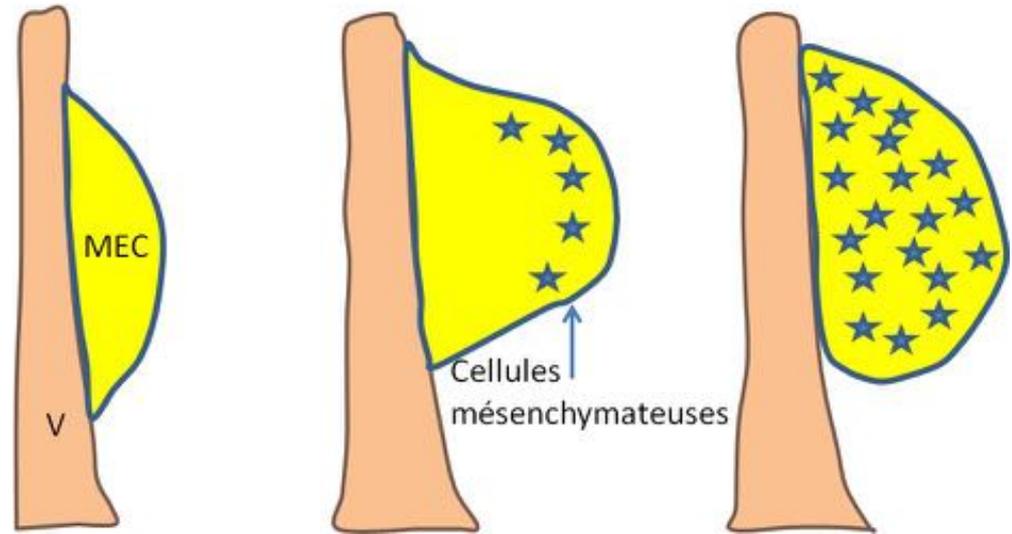
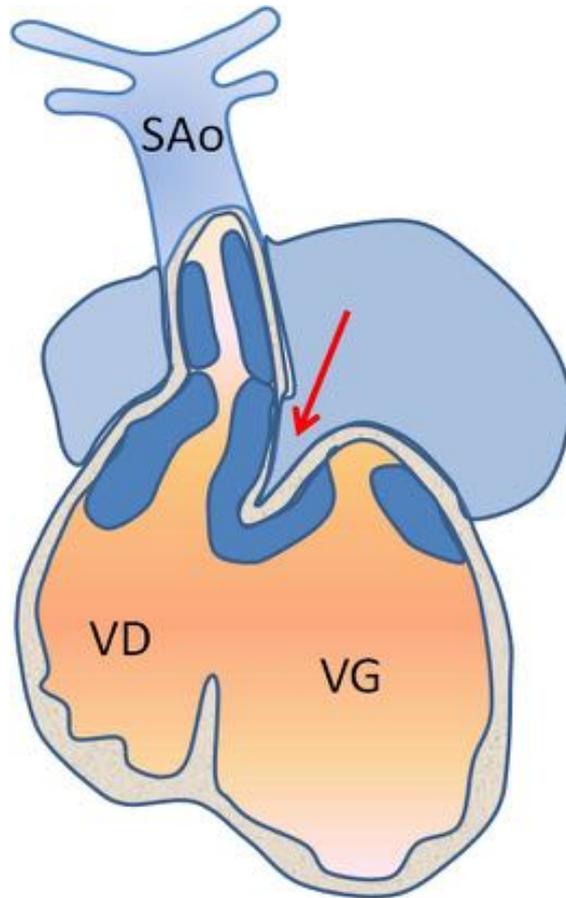
Les bourgeons endocardiques : Formation des valves

1^{ère} étape : formation des bourgeons endocardiques

- Tube cardiaque primitif : deux couches cellulaires (myocarde et endocarde) séparées par la gelée cardiaque (matrice extracellulaire)
- 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

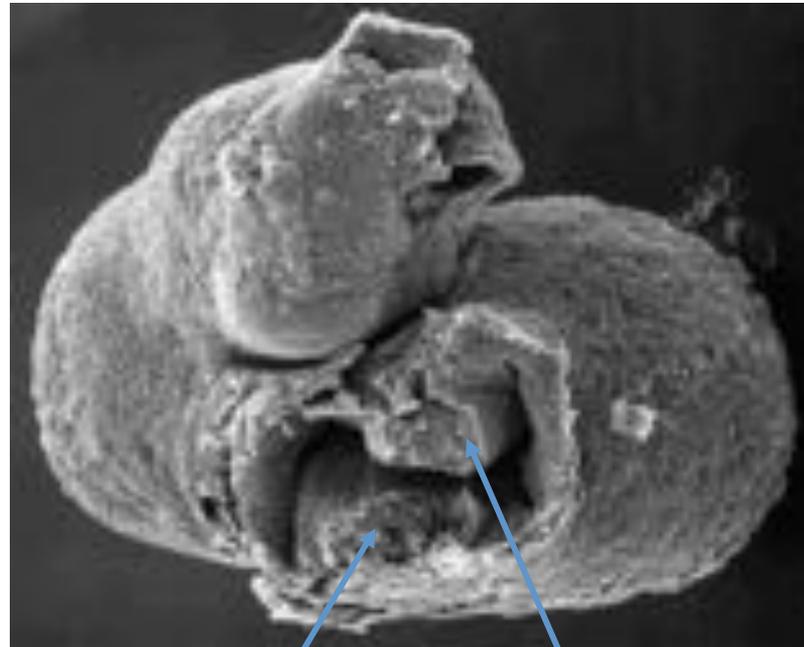


Formation des bourgeons endocardiques



Transformation
épithélio-mésenchymateuse

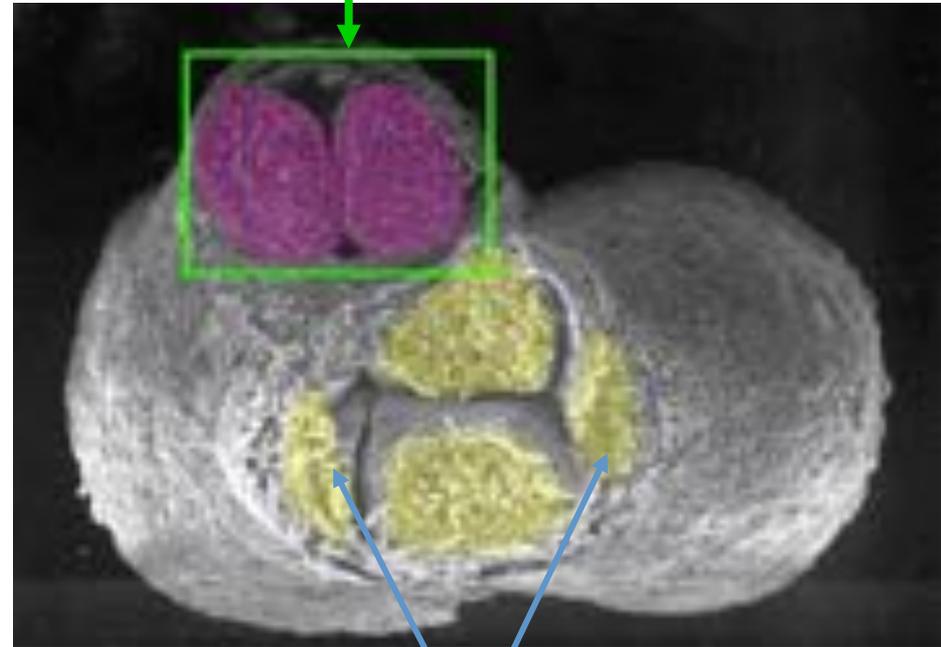
Bourgeons endocardiques



Bourgeon inférieur

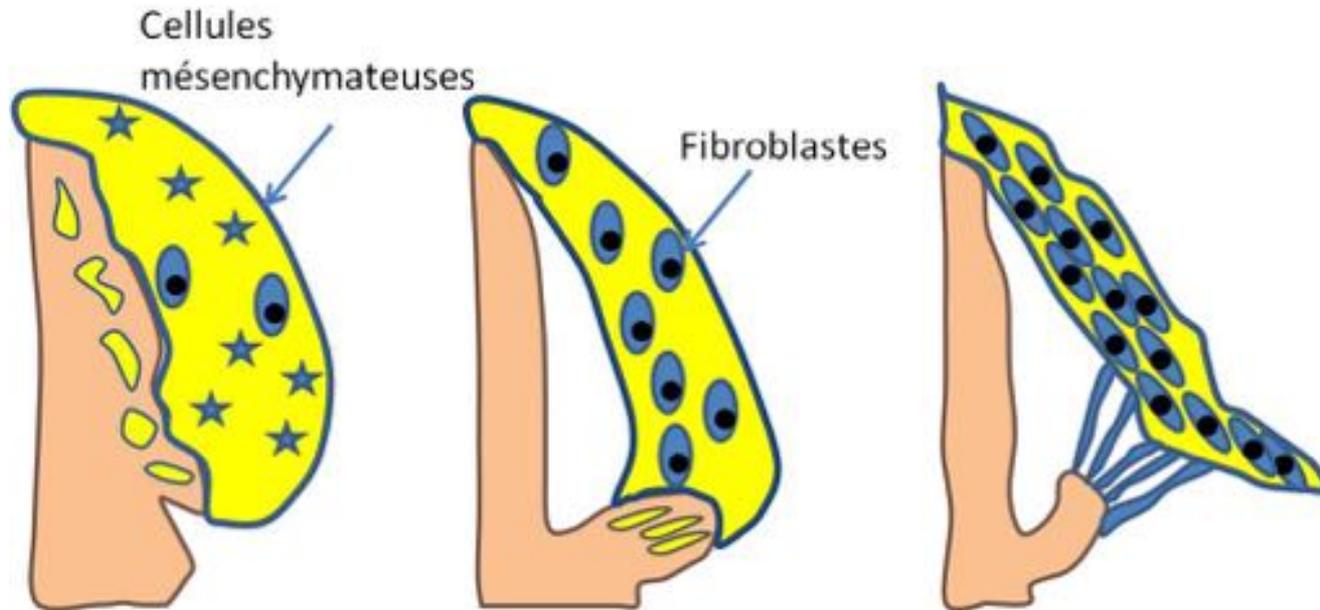
Bourgeon supérieur

Bourgeons du conus



Bourgeons latéraux

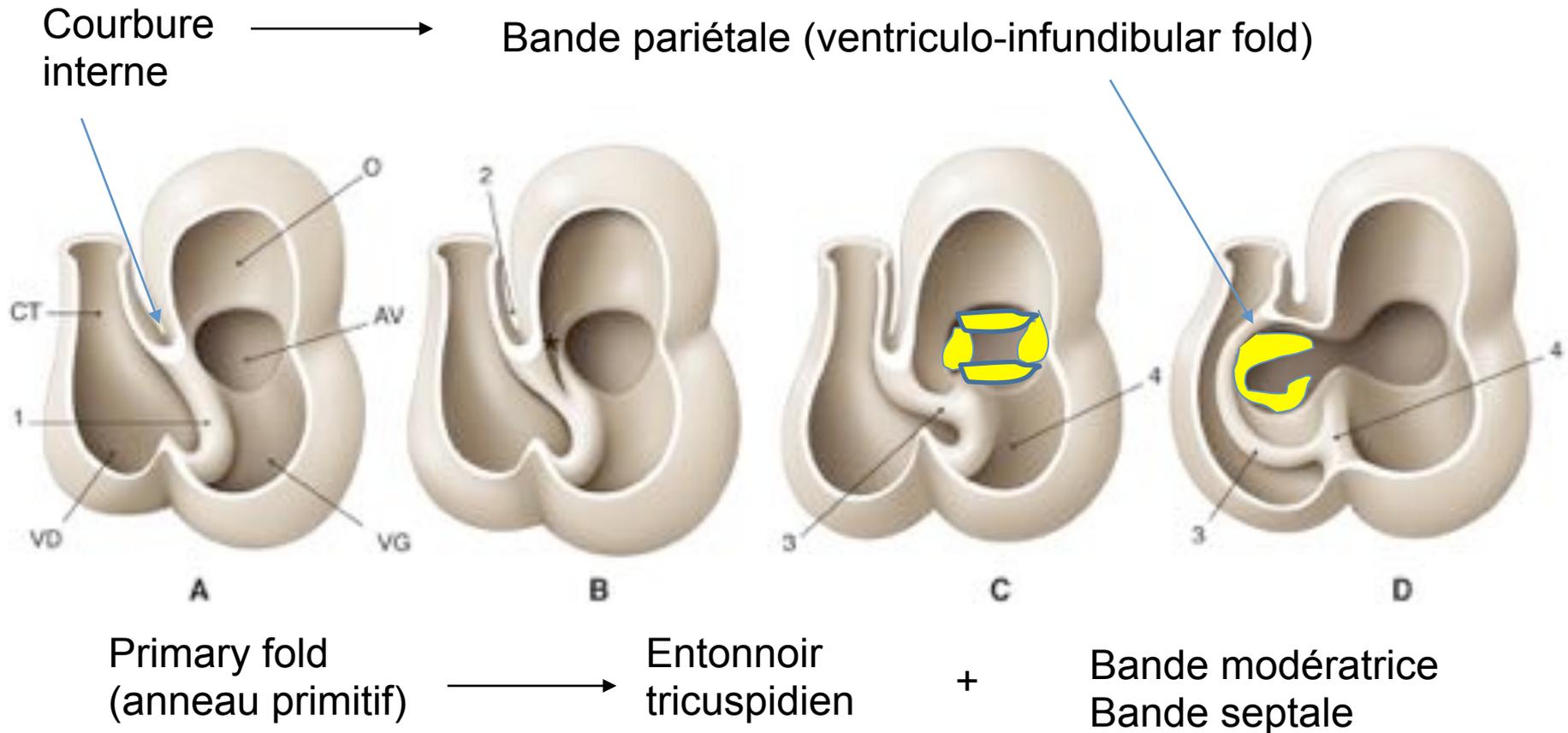
Formation des valves auriculoventriculaires



Remodelage
Délamination

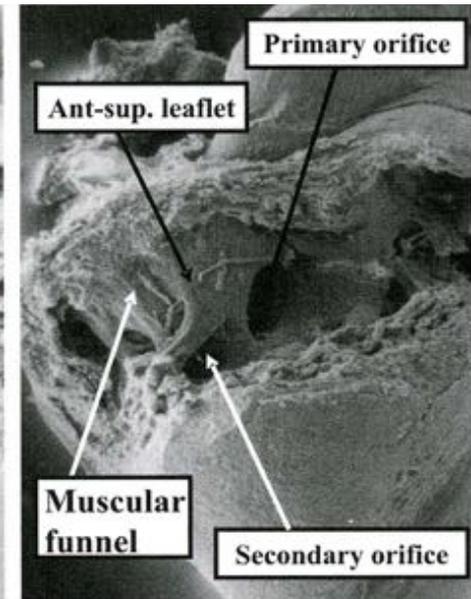
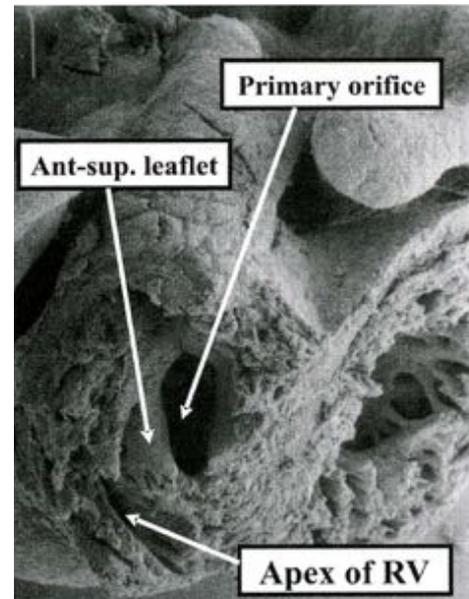
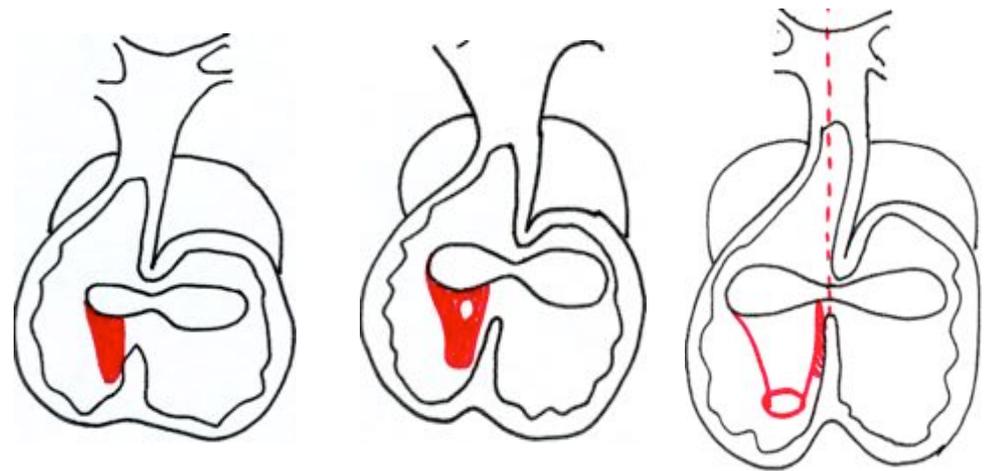
D'après Markwald et al.
Ann NY Acad Sci 2010

Développement de la jonction AV droite



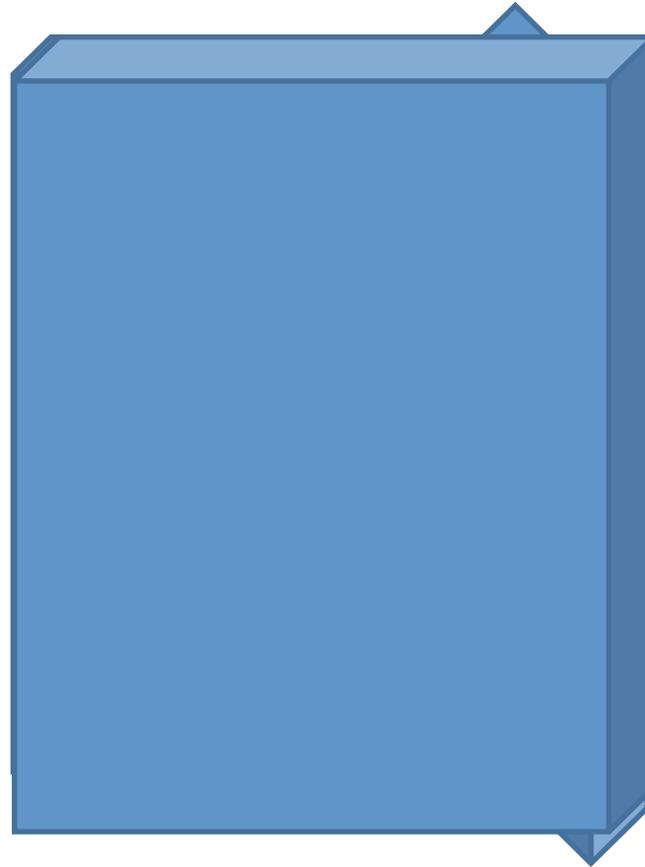
Formation de la tricusppe

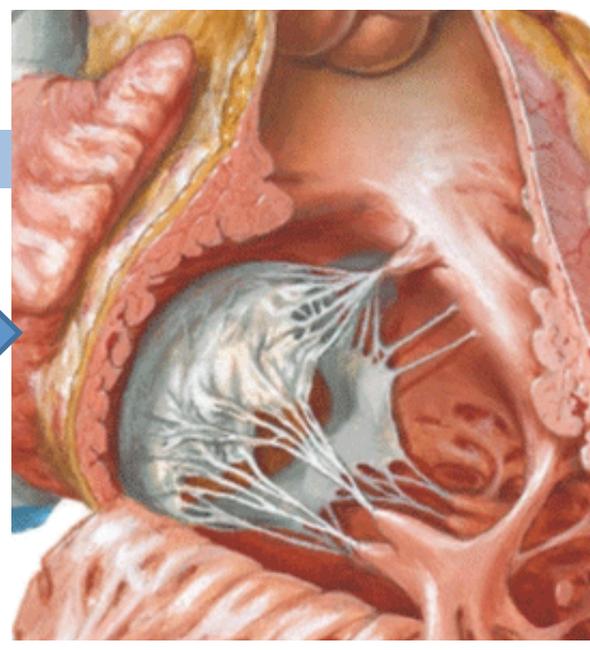
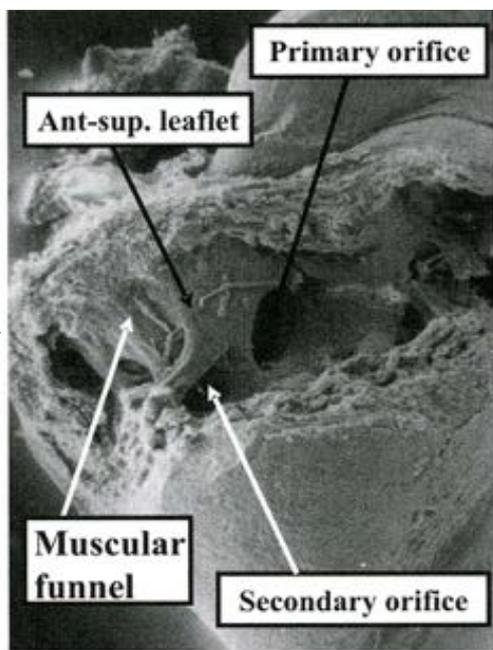
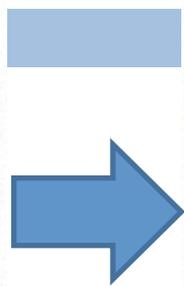
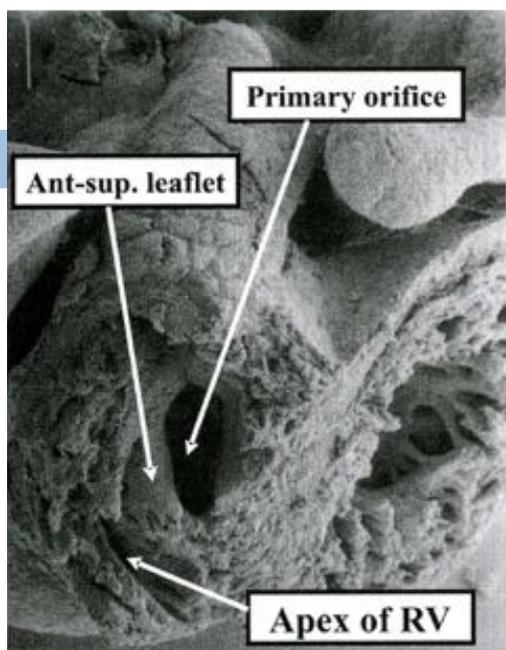
- ❑ 7 semaines : feuillets antérieur et inférieur
- ❑ 10 à 12 semaines : feuillet septal
- ❑ Quand le feuillet antérieur commence à apparaître, l'orifice tricusppe est antérieur
- ❑ Formation du feuillet antérieur : l'orifice devient inférieur
- ❑ Ancien orifice antérieur : devient la commissure antéroseptale



L'ENTONNOIR TRICUSPIDIEN

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



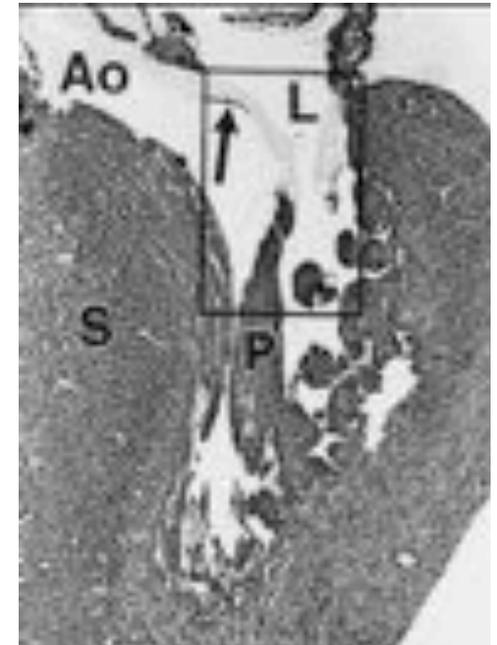
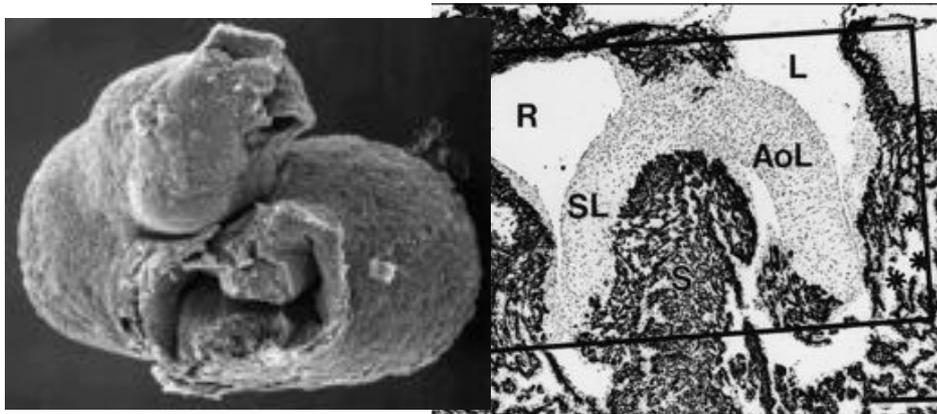
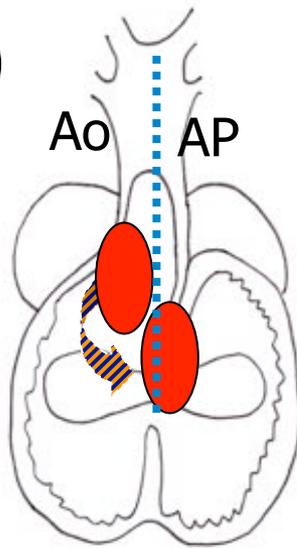


Arrêt du développement

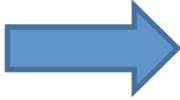


Formation de la mitrale et de la voie d'éjection gauche

Wedging

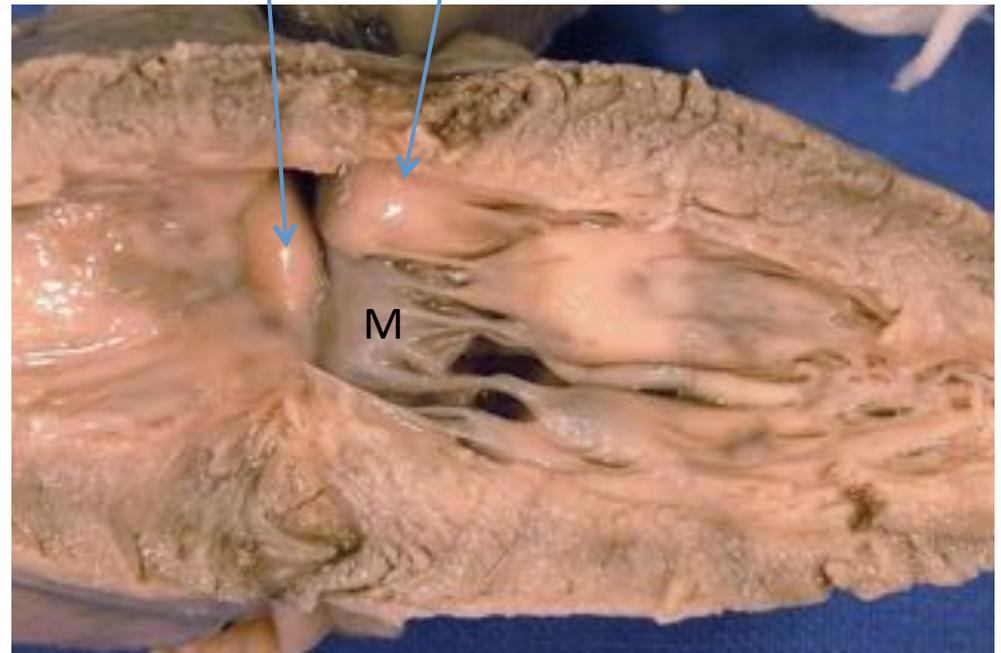


Sténose sous-valvulaire aortique: le muscle de Moutaert

- Faisceau musculaire antérolatéral anormal du ventricule gauche
- Existe dans environ 30-40% des cœurs normaux
- Hypertrophie  sténose sous-aortique

Bouffretlet septal sous-Ao

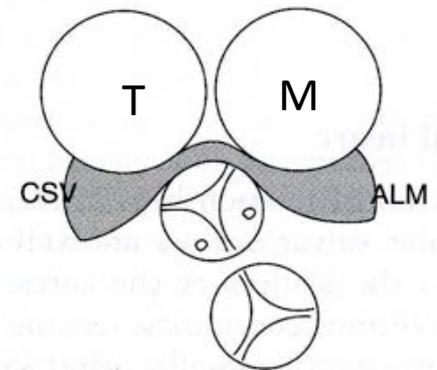
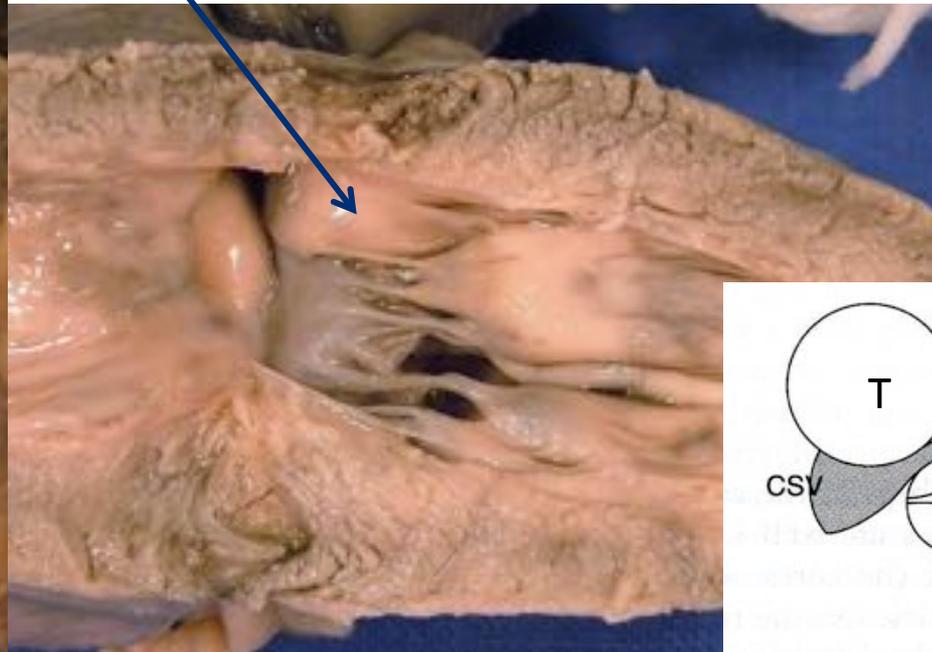
Muscle de Moutaert



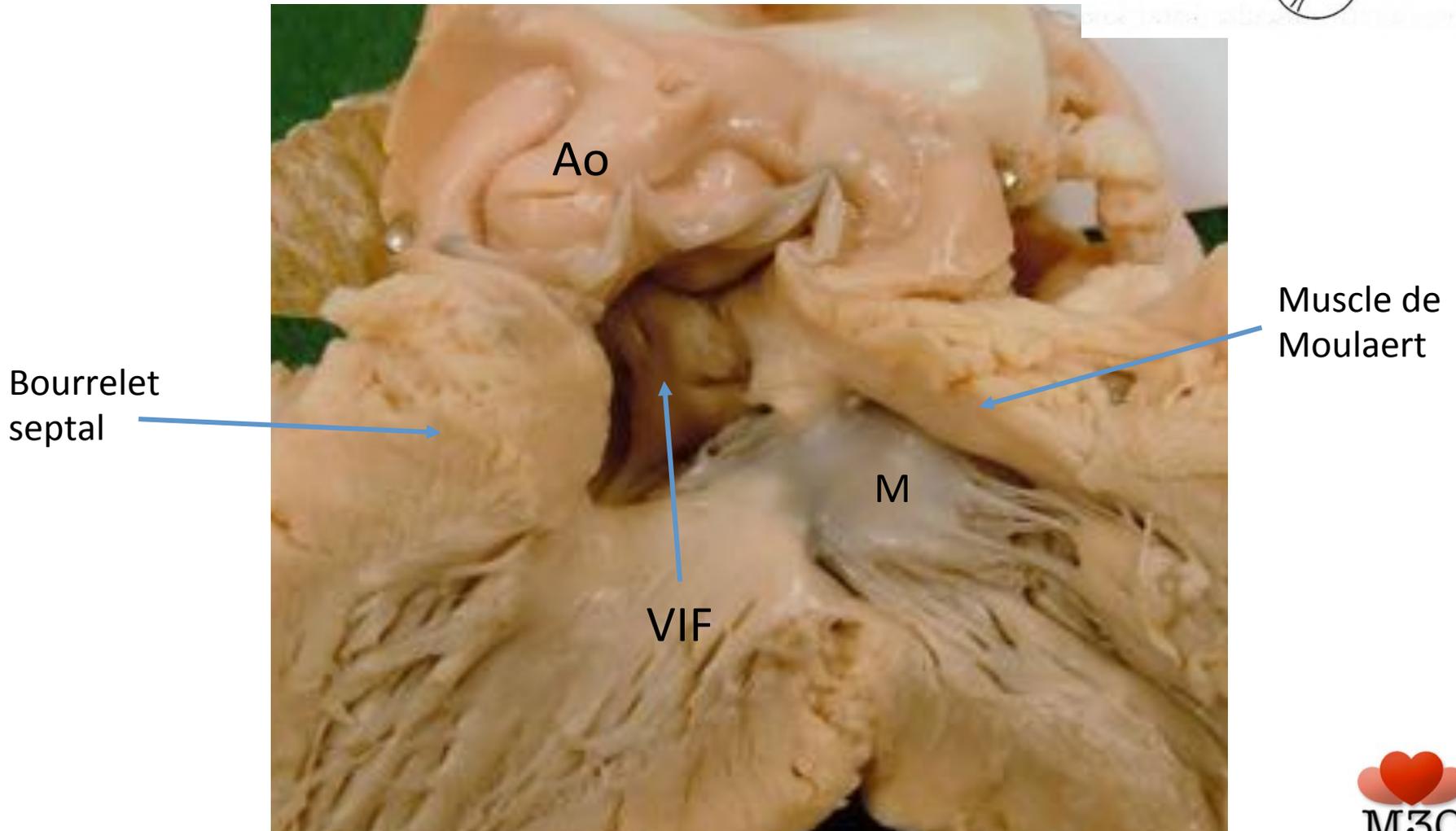
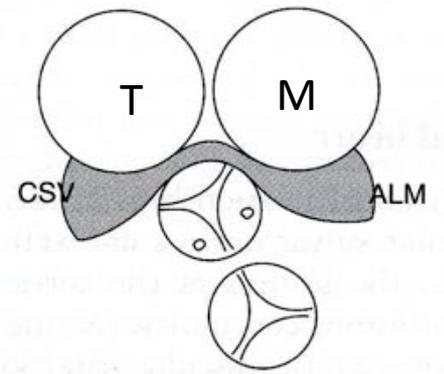
Moutaert AJ et al. Am J Cardiol 1976;37:78-81.

Muscle de Moutaert: vestige de la courbure interne

Ventriculo-infundibular fold



Sténose sous-valvulaire aortique: muscle de Moutaert

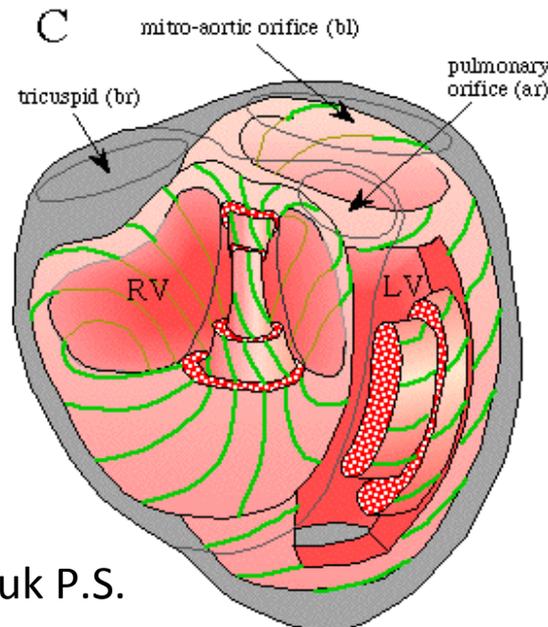
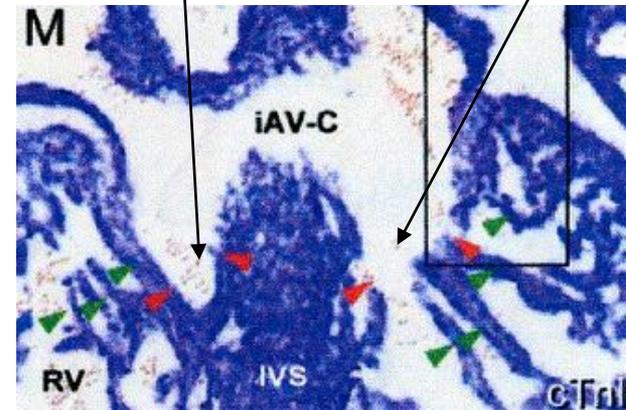


Formation des piliers

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

Entonnoir tricuspidien

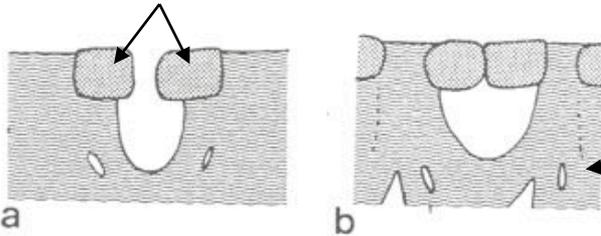
Orifice mitral



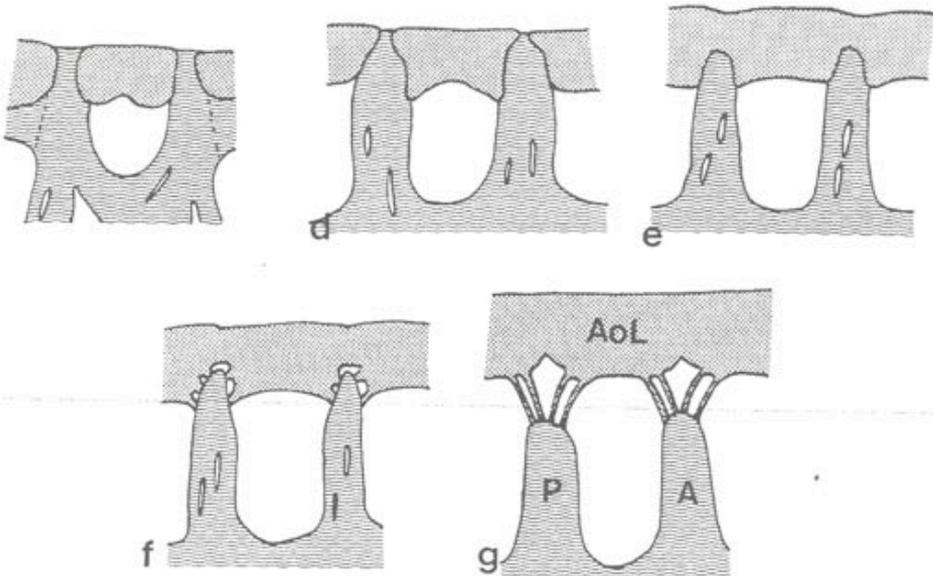
Jouk P.S.

Formation des piliers mitraux

Bourgeons endocardiques

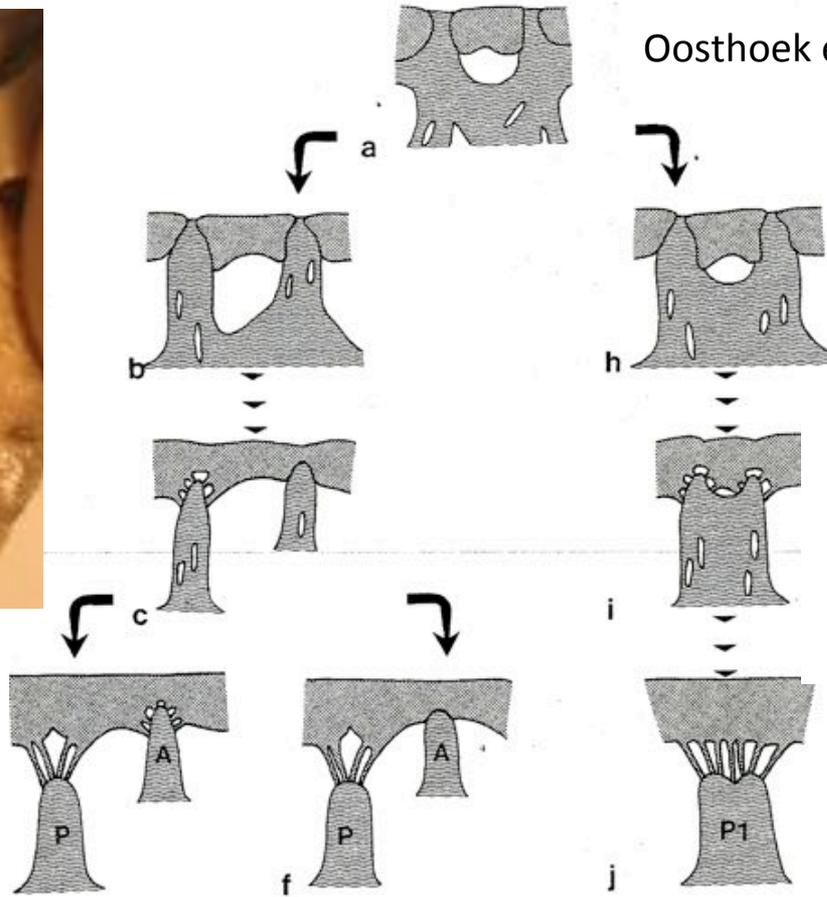
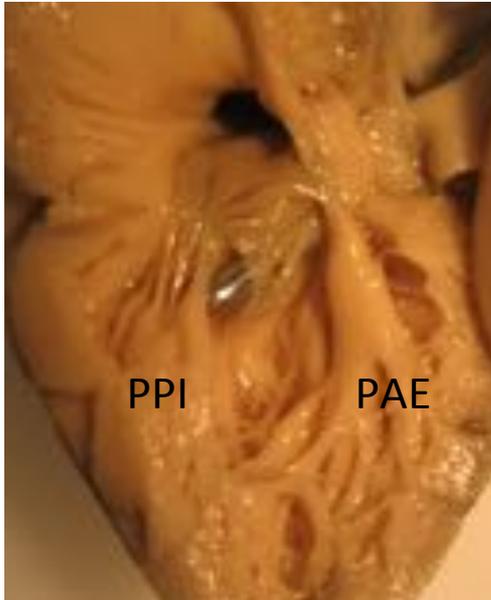


Myocarde ventriculaire

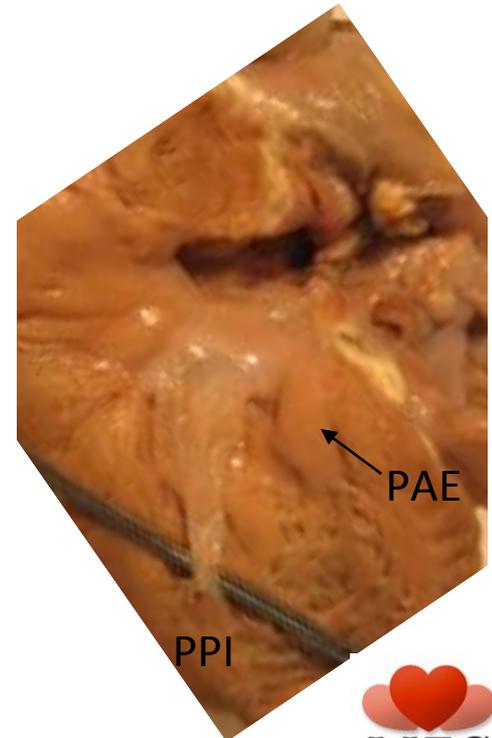


Oosthoek et al. JTCS 1998 ; 116 : 36-46

Formation des piliers : parachute ou équivalent de parachute



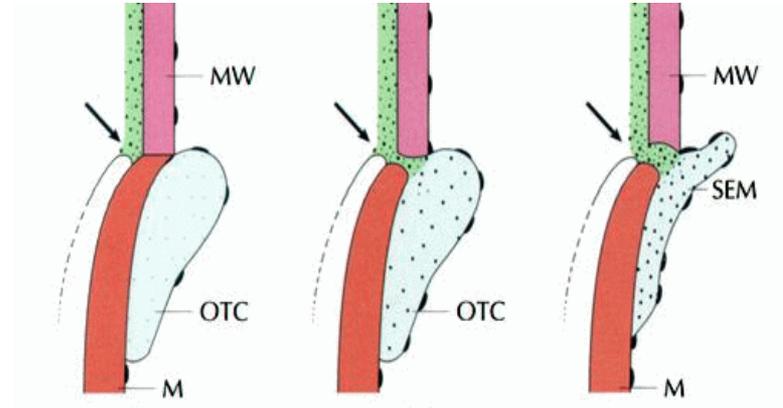
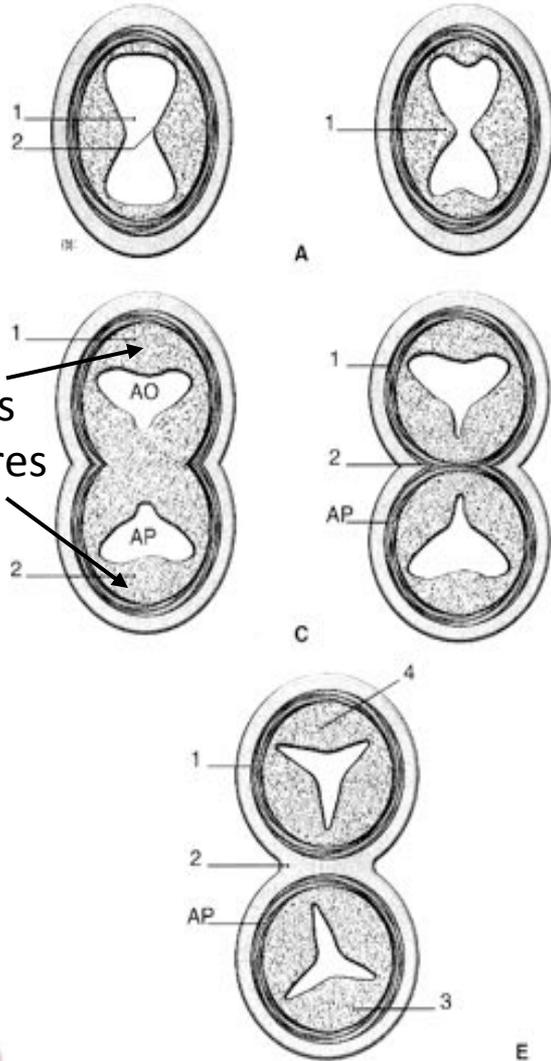
Oosthoek et al. JTCS 1998 ; 116 : 36-46



Equivalent de parachute

Parachute

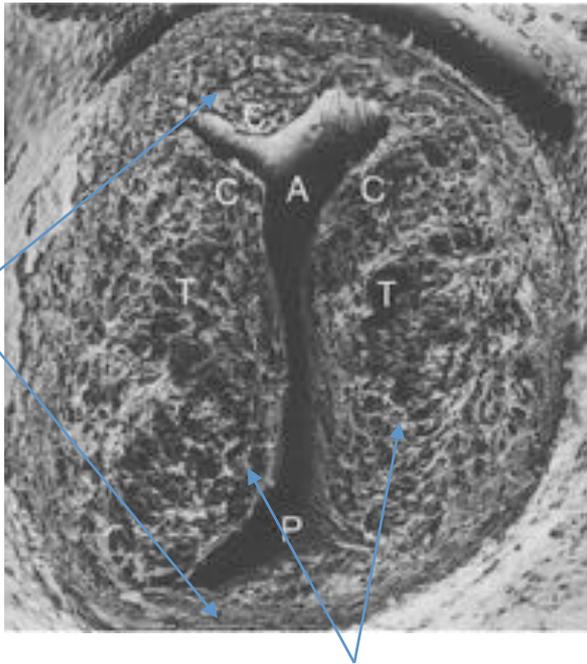
Formation des valves semilunaires



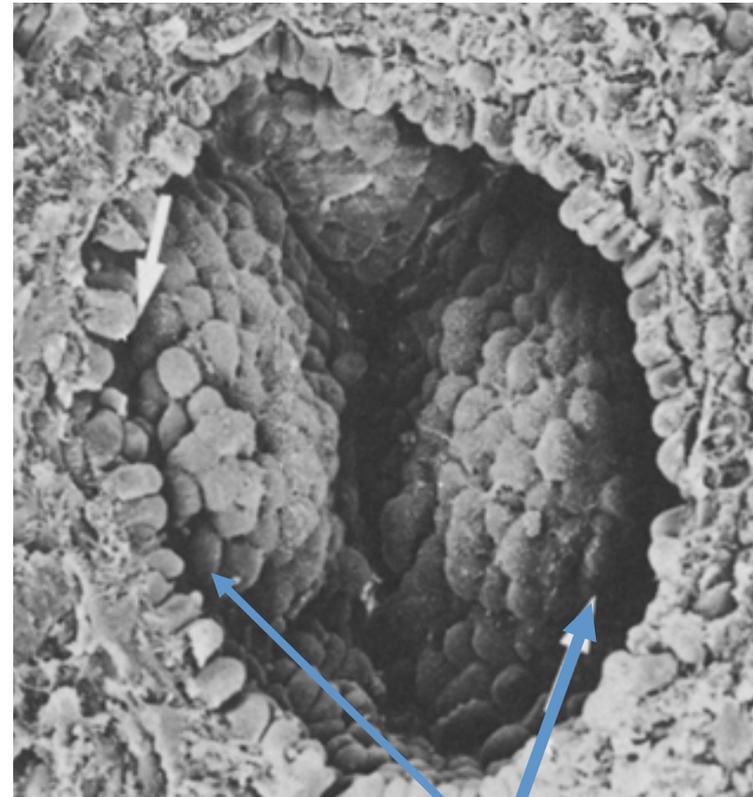
- Fusion des bourgeons de la voie d'éjection sur la ligne médiane : feuillets droit et gauche des valves Ao et pulmonaires
- Affinement progressif des feuillets pendant la vie fœtale
- Les deux valves sont morphologiquement identiques

Formation des valves semilunaires

Bourgeons
intercalaires



Bourgeons latéraux

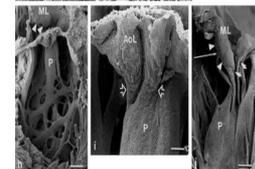
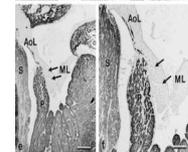
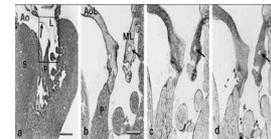
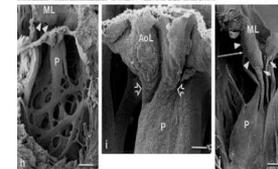
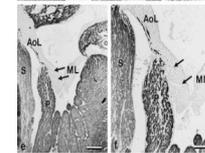
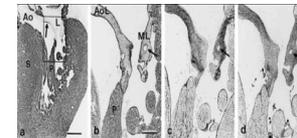
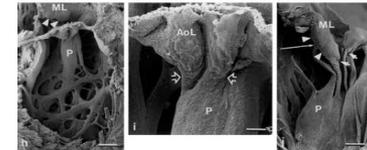
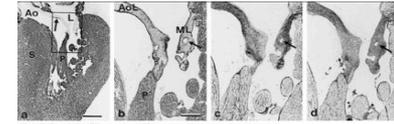


Ebauche des sinus de Valsalva
(excavation : apoptose)

Hurle JM et al. Anat Embryol 1980

Formation des valves cardiaques : rôle de l'apoptose

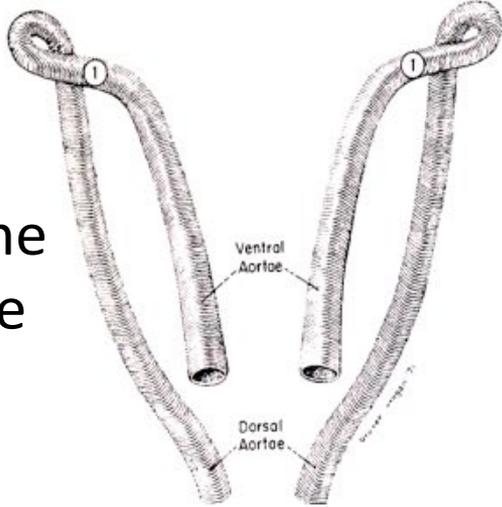
- ❑ Dernière étape
- ❑ Apoptose nécessaire pour :
 - ❑ Sculpter et affiner les feuillets valvulaires
 - ❑ Faire disparaître les cellules myocardiques des valves
 - ❑ Dégager les piliers du myocarde ventriculaire environnant



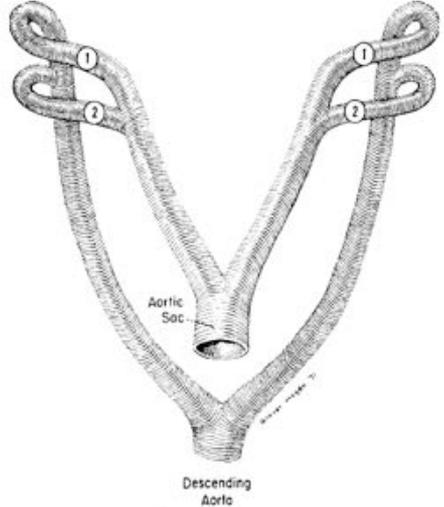
Formation des arcs aortiques

Formation des arcs aortiques (1)

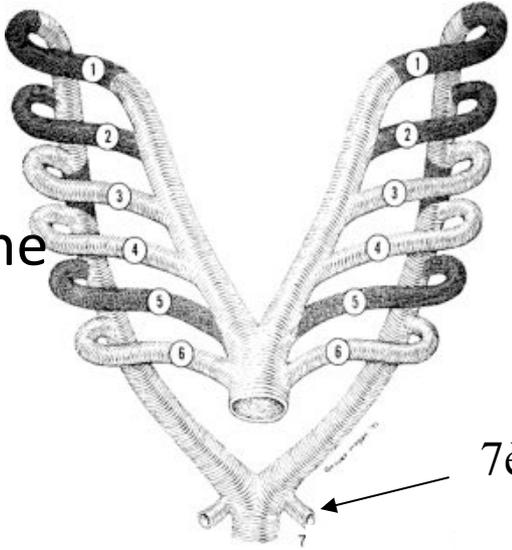
Fin 3ème
semaine



4ème
semaine



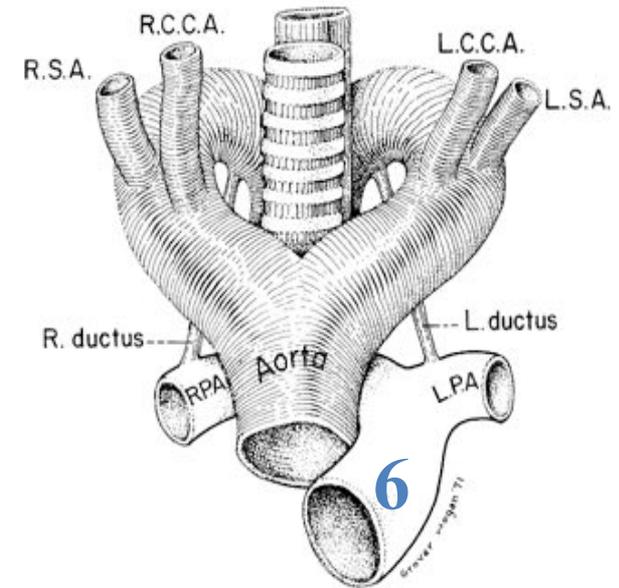
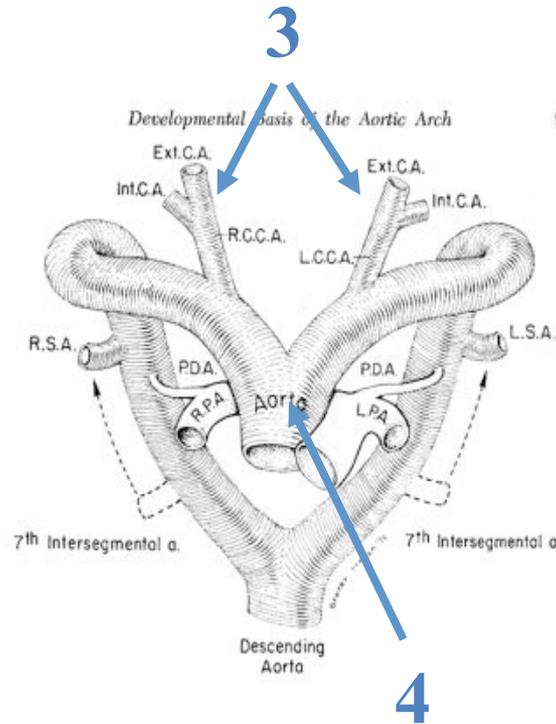
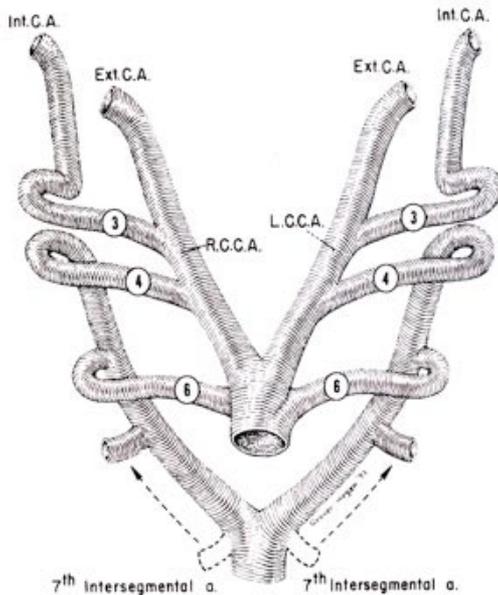
4ème et 5ème
semaine



7ème artère intersegmentaire

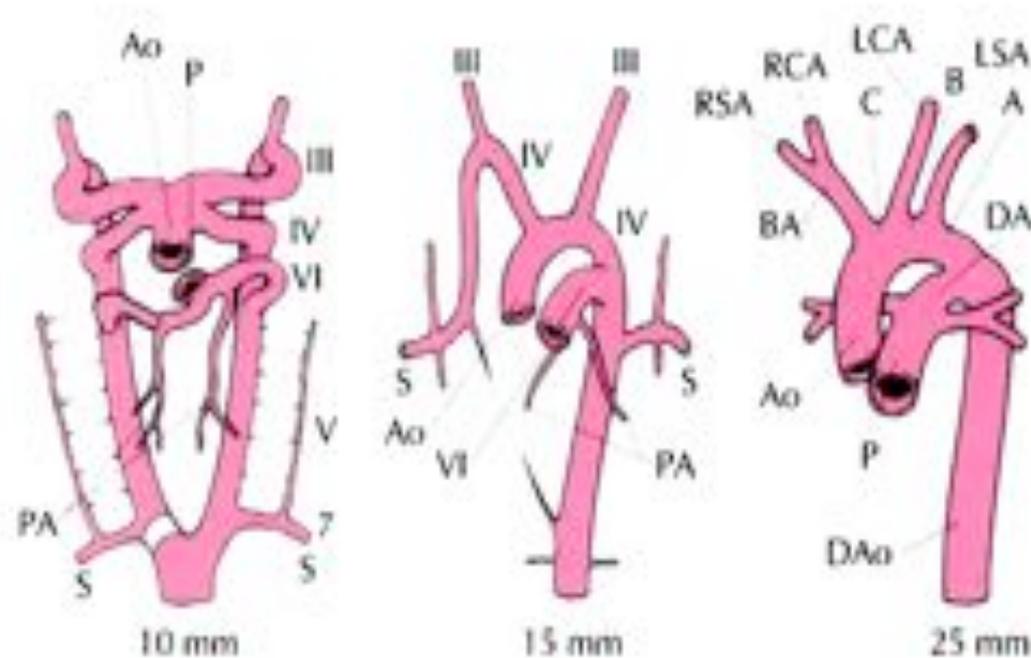


Formation des arcs aortiques (2)



Formation des arcs aortiques

- Arcs aortiques : I et II = 0
- III : carotides 1
- IV : crosse aortique
- VI : artères pulmonaires et canal artériel
- Les sous-clavières dérivent des 7èmes artères intersegmentaires

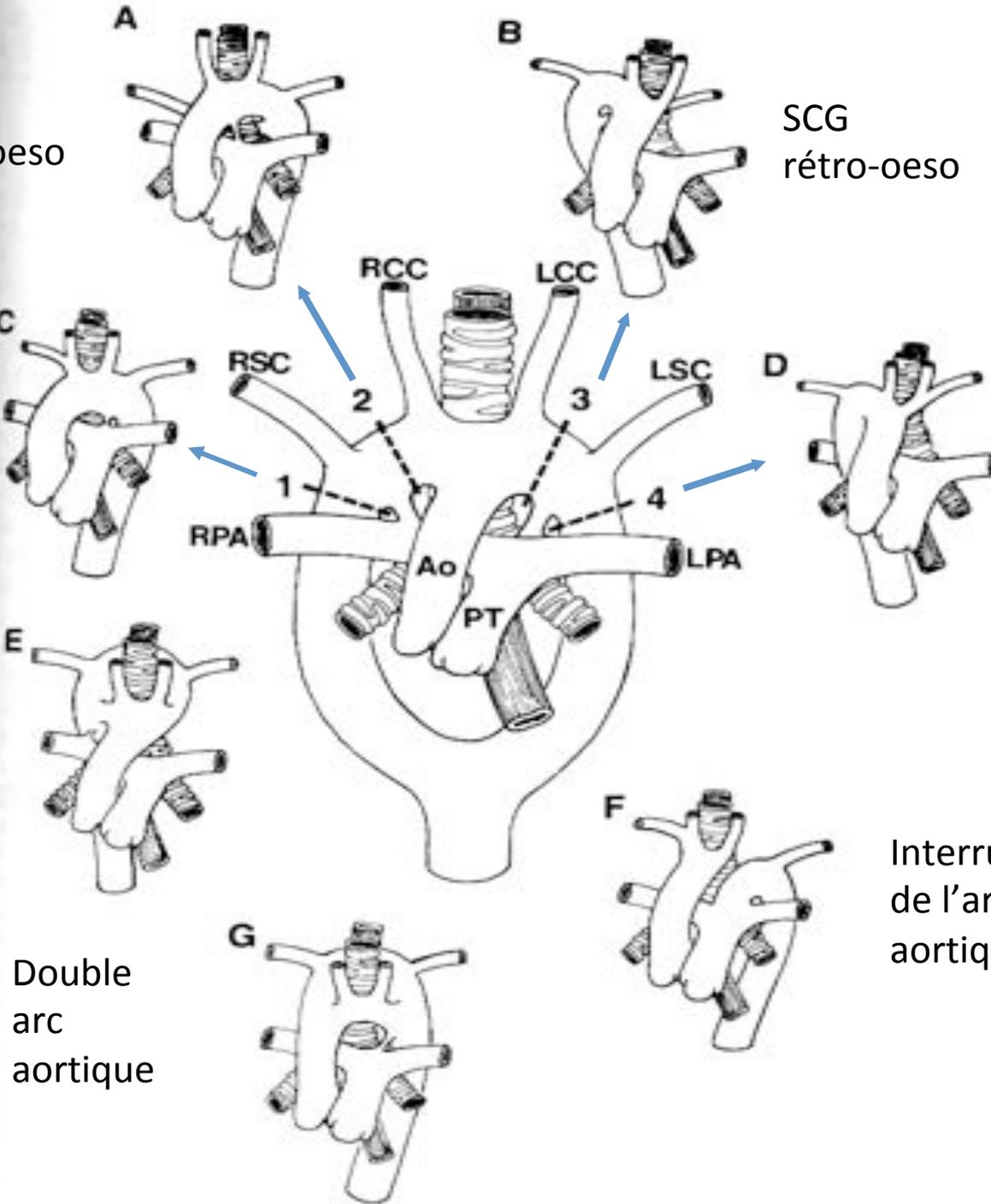


SCD
rétro-oeso

SCG
rétro-oeso

Crosse
aortique à
gauche

Crosse
aortique à
droite



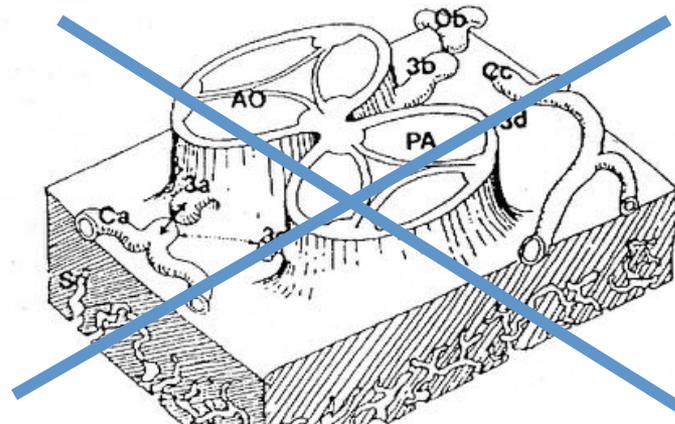
Double
arc
aortique

Interruption
de l'arche
aortique

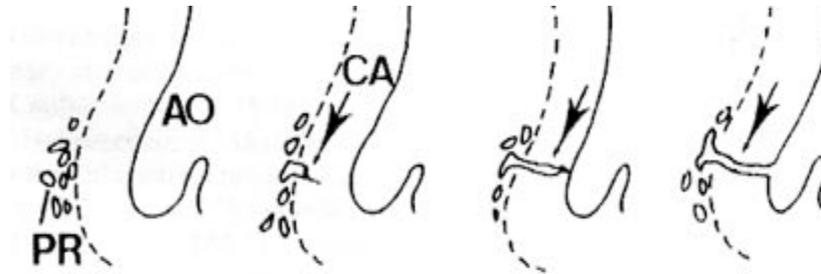
Formation des artères coronaires

Embryologie

Les coronaires ne naissent pas de l'aorte

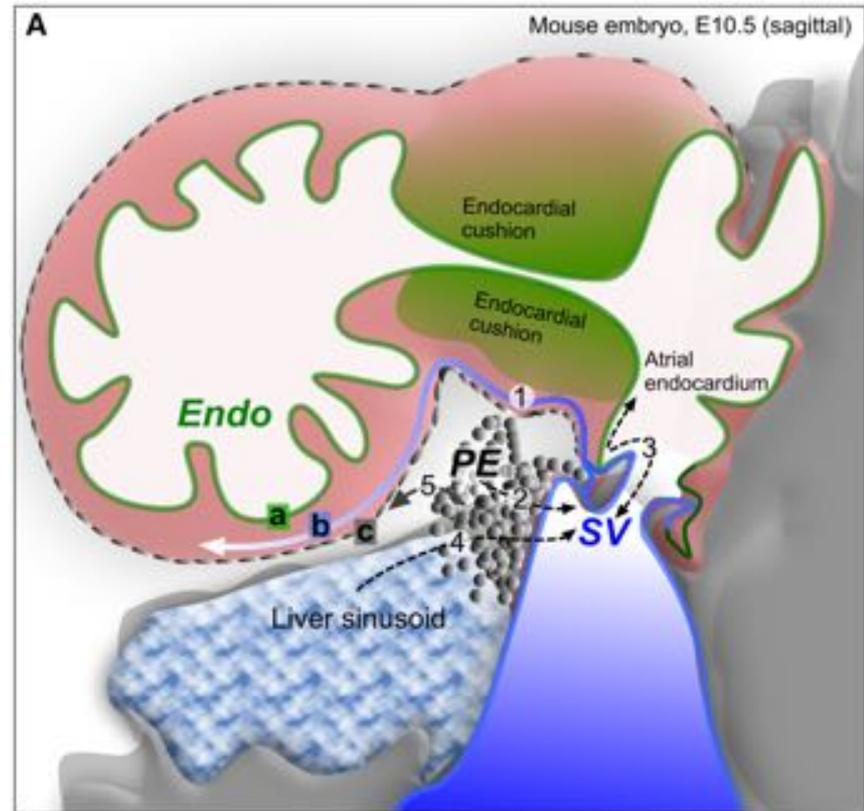


...mais se **connectent** à l'aorte



Origine des vaisseaux coronaires: 3 sources

- Proépicode
- Endocarde
- Sinus veineux



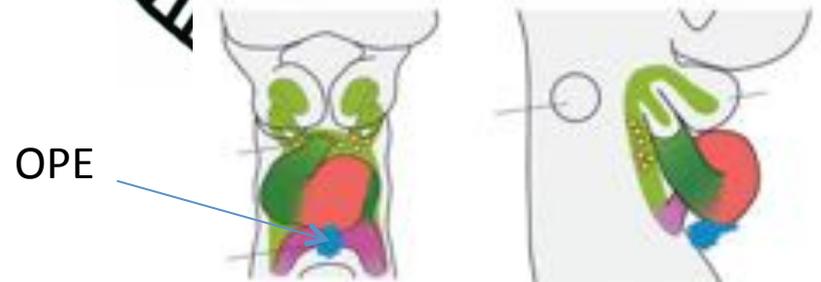
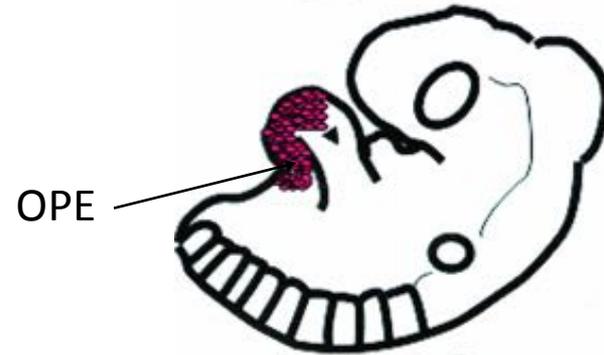
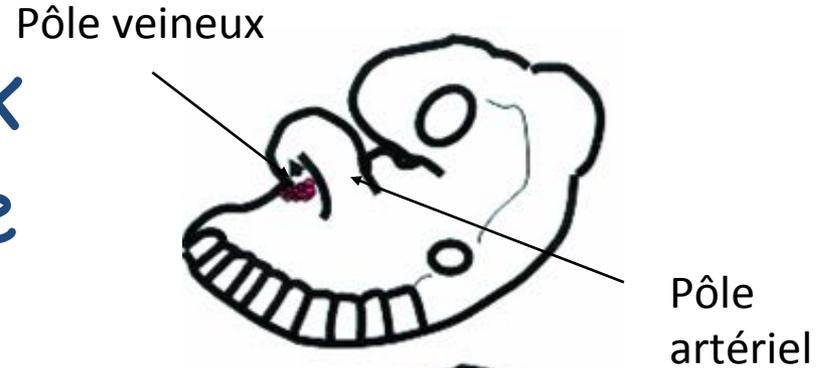
Wu et al. Cell 2012; 151: 1083-96

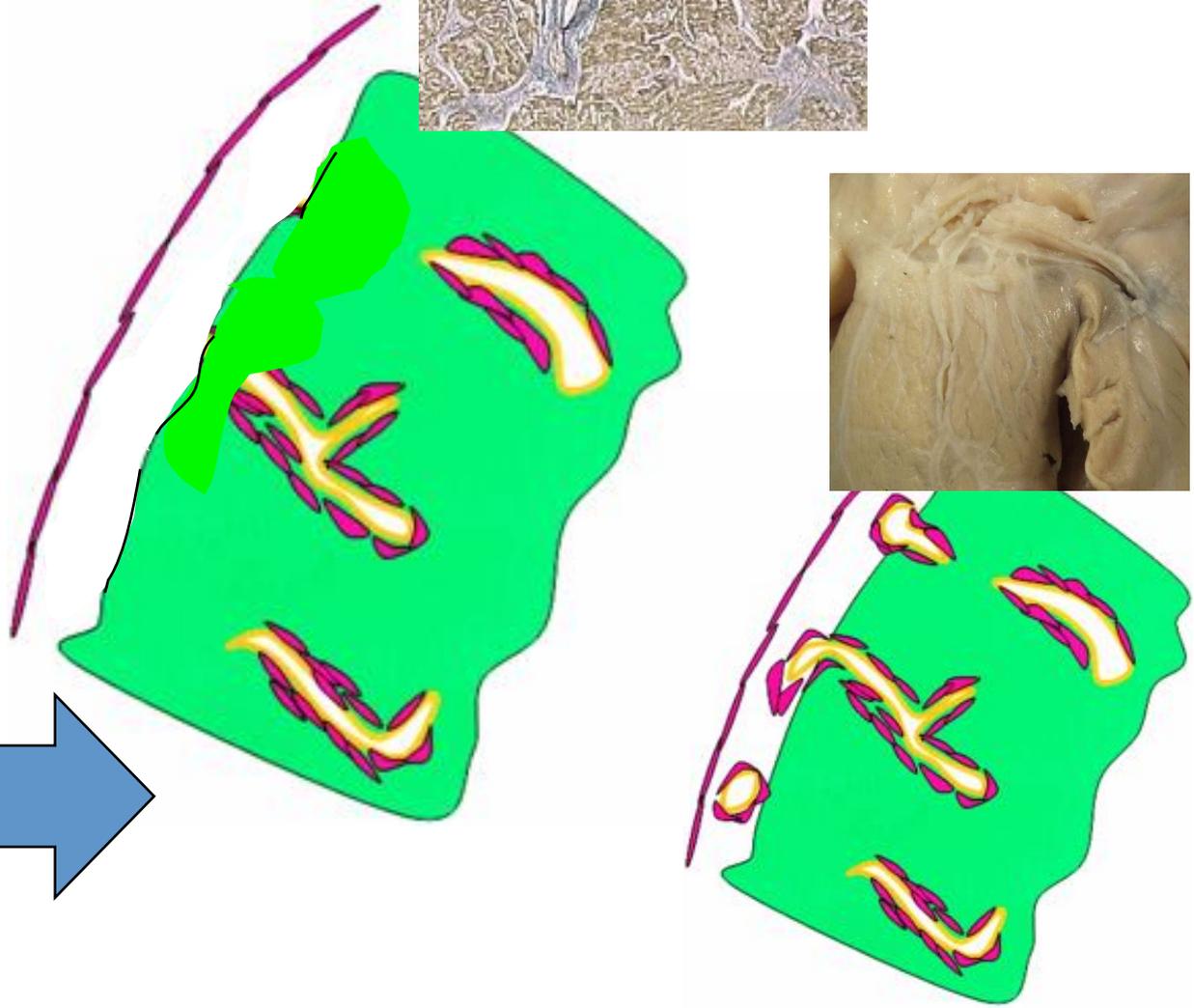
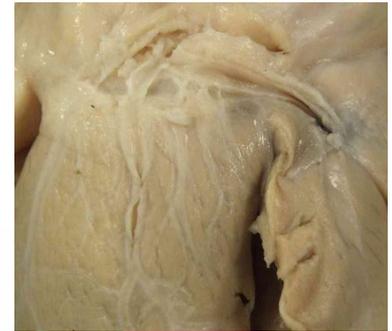
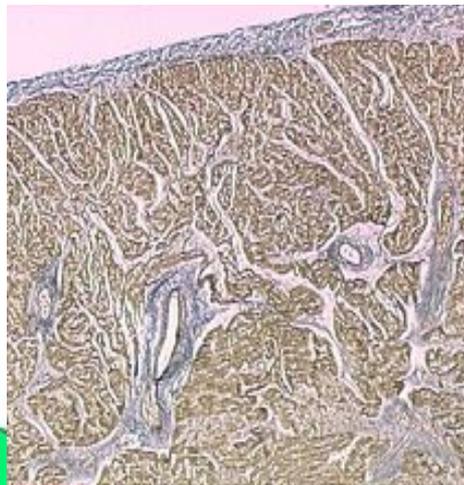
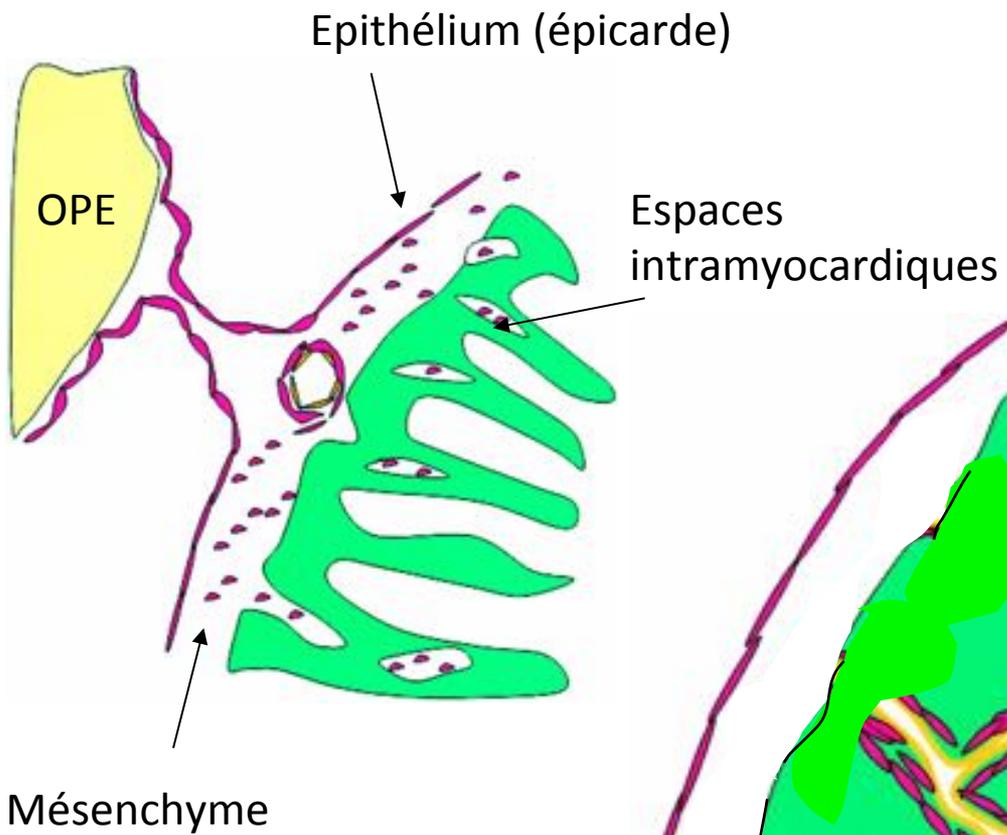
Red-Horse et al. Nature 2010; 464: 549-553

Tian et al. Circ Res 2015;116:515-30

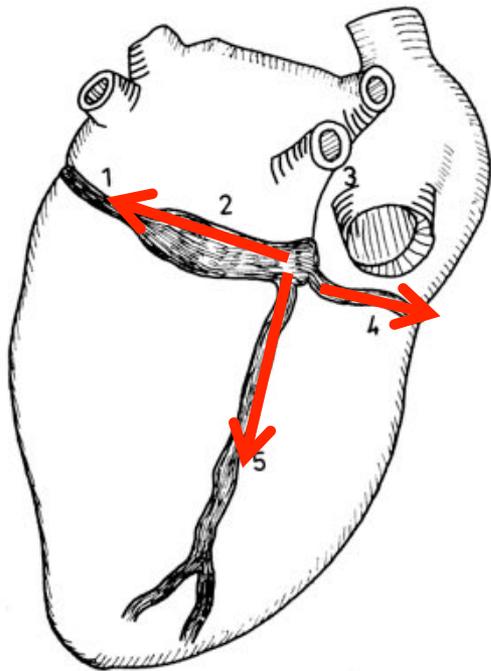
Origine des vaisseaux coronaires: l'épicarde

- Epicarde (péricarde viscéral)
- Organe proépicardique
- Rentre en contact avec le myocarde près du pôle veineux (sinoatrial) du cœur

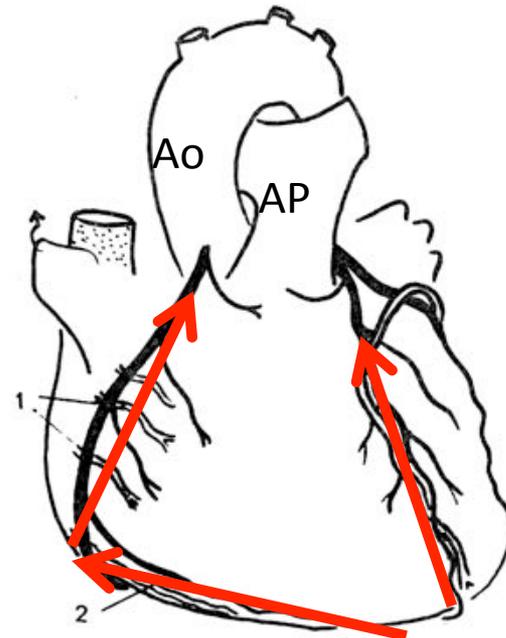




Croissance des artères épicardiques



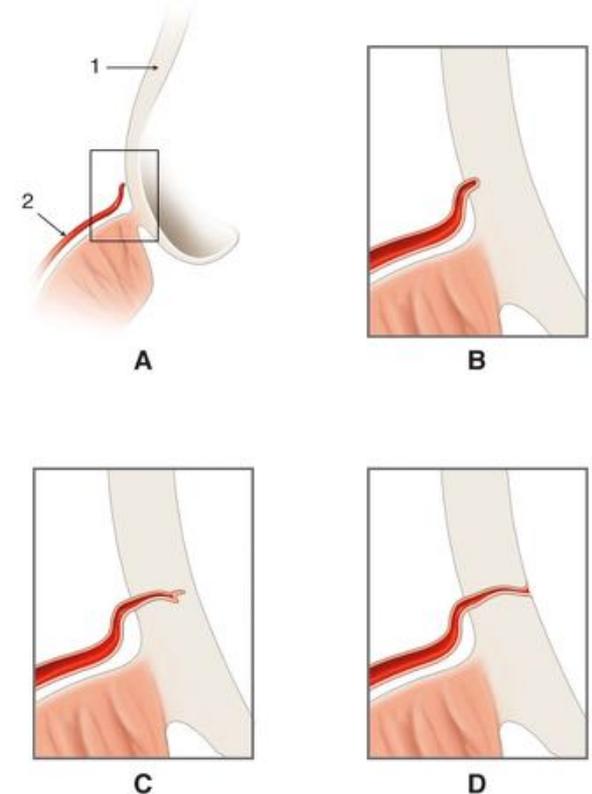
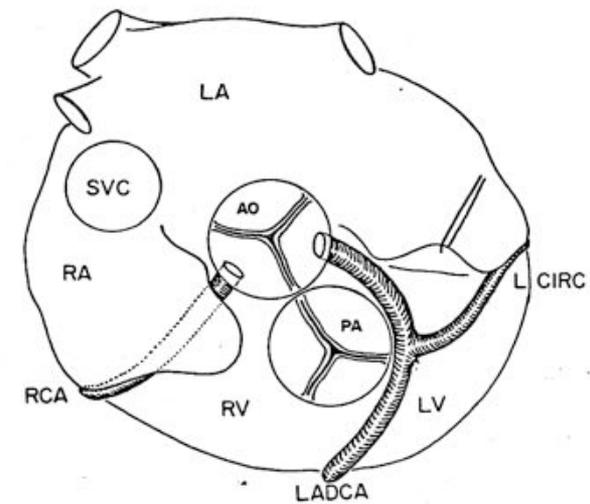
Vue postérieure



Vue antérieure

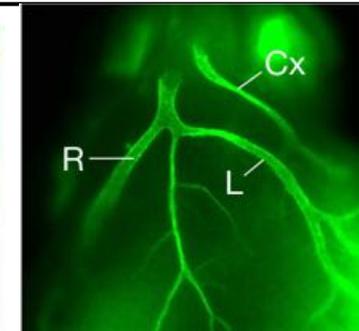
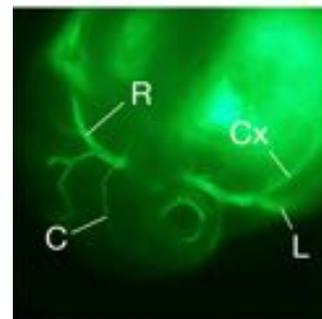
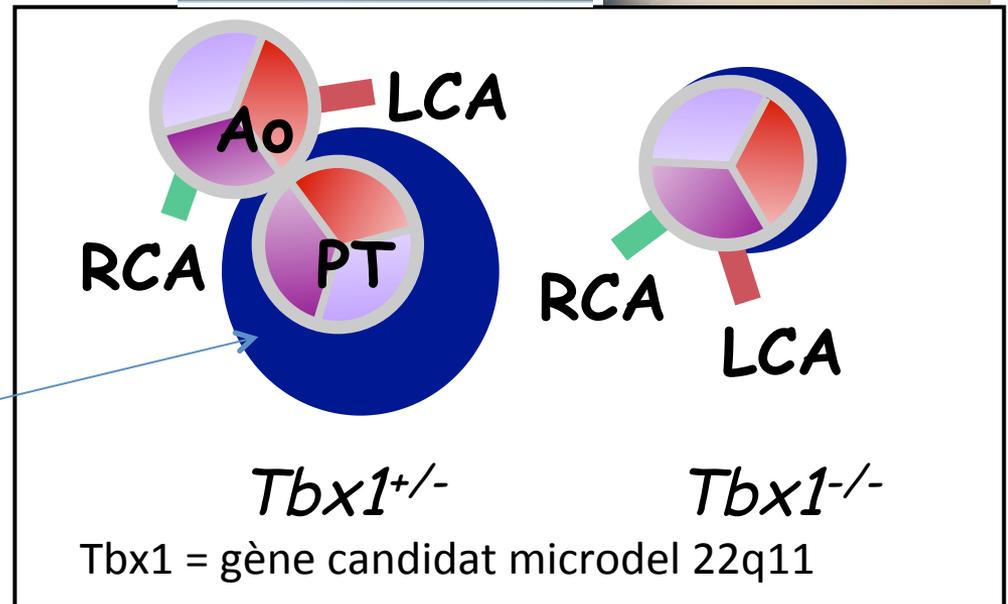
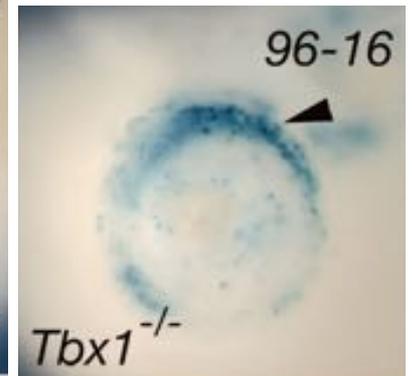
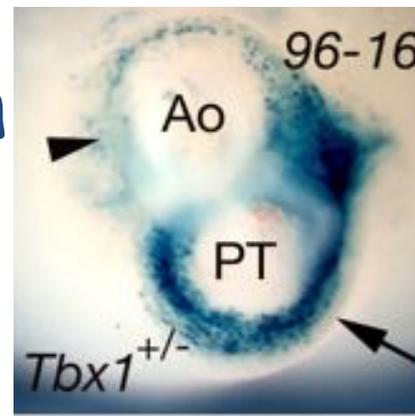
Embryologie : les artères coronaires pénètrent dans l'aorte

- 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?



Embryologie: pénétration des coronaires dans l'aorte

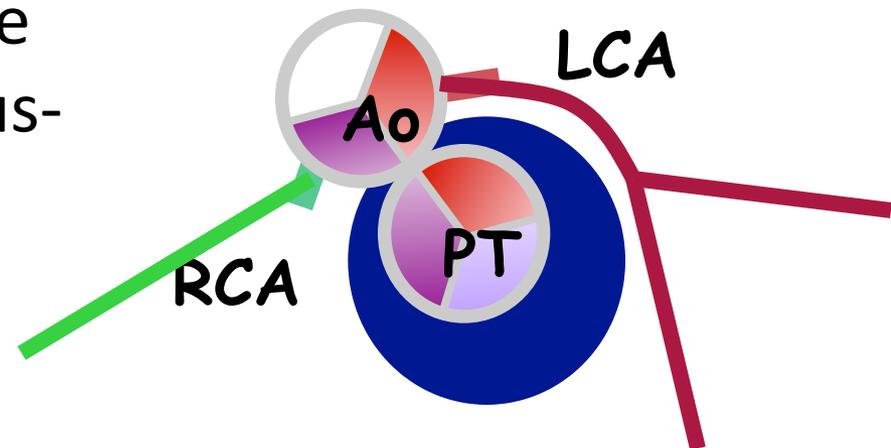
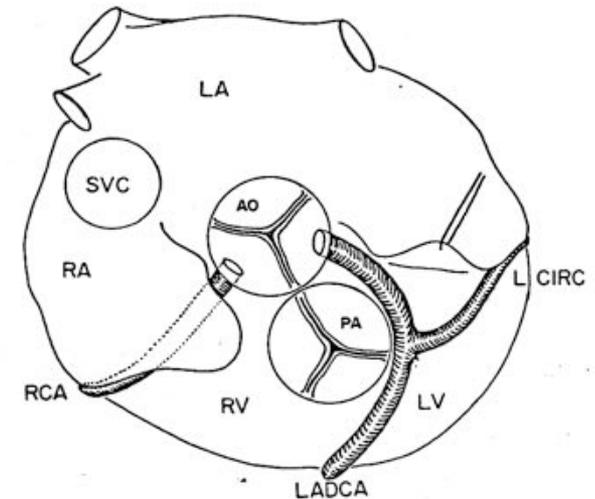
- ❑ Connexion des coronaires à l'aorte : dépend du myocarde de la voie d'éjection
- ❑ Domaine sous-pulmonaire : répulsif
- ❑ Domaine sous-aortique : attractif



Théveniau-Ruissy M et al.,
Circ Res. 2008

Embryologie : 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

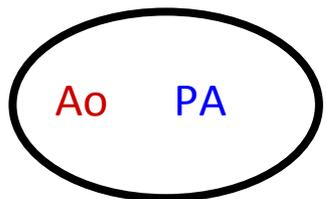
*Gittenberger-De Groot et al.
Progress Ped Cardiol 2002 ; 15 : 1-8*

Cardiopathies conotruncales

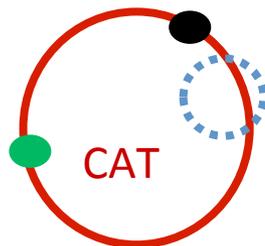
- La position des ostia coronaires dépend du degré de rotation de la voie d'éjection (qui modifie la localisation du domaine sous-pulmonaire)

● Coronaire droite
● Coronaire gauche

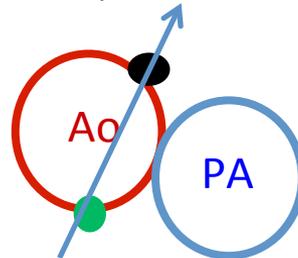
Truncus embryologique



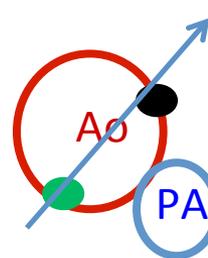
TAC



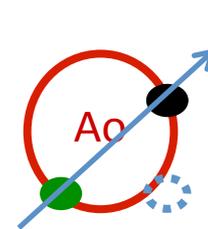
VDDI (CIV ssAo)



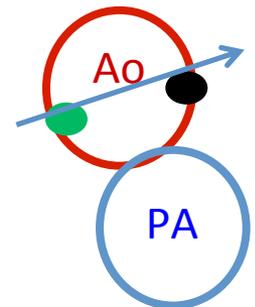
Fallot



APSO



Cœur normal

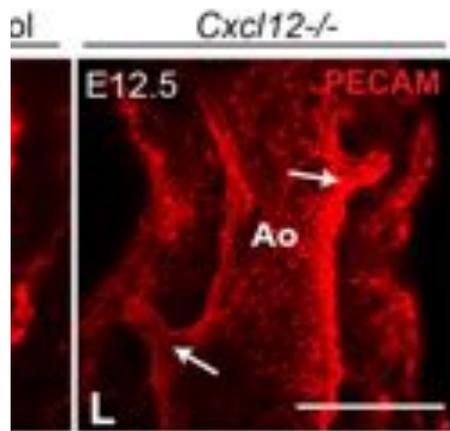
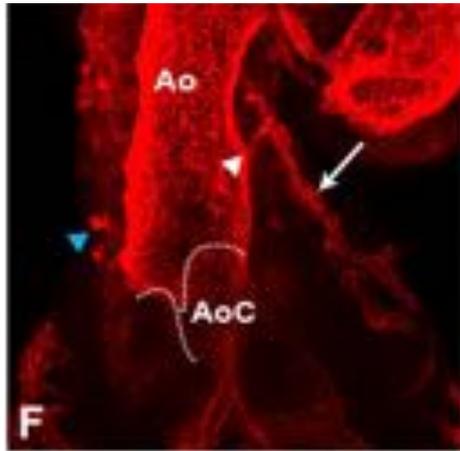


Rotation de la voie d'éjection

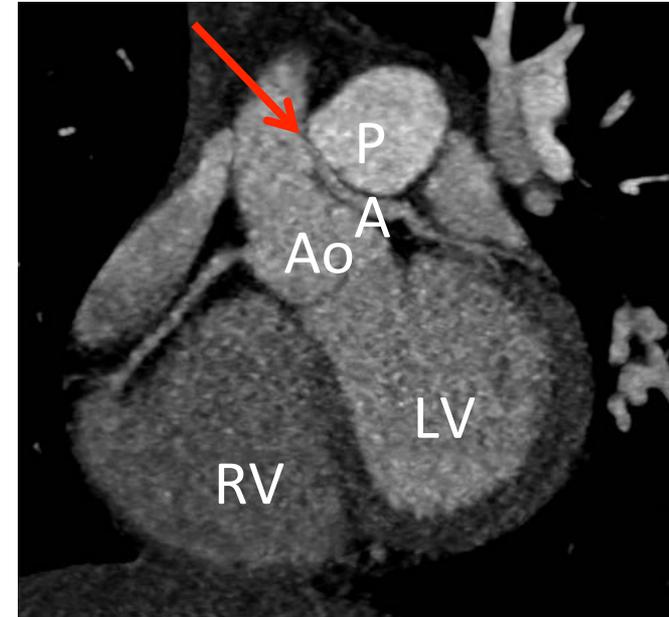
+

Embryologie : pénétration des coronaires dans l'aorte

Le rôle de CXCL12 / CXCR4



- ❑ High take-off
- ❑ Hypothèse : CXCL12 = chemoattractant dans la paroi de l'aorte
- ❑ Anomalies de connection (high take-off, absence d'un orifice) dues à un déficit de CXCL12 ?

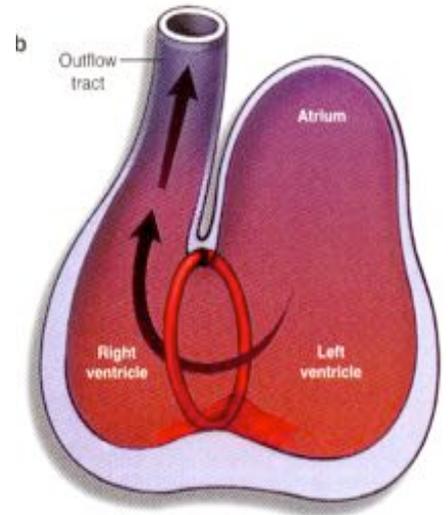


Ivins et al. Dev Cell 2015 ; 33 : 455-68

Formation des voies de conduction

Développement des voies 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 : anneau primitif mais aussi sinus veineux

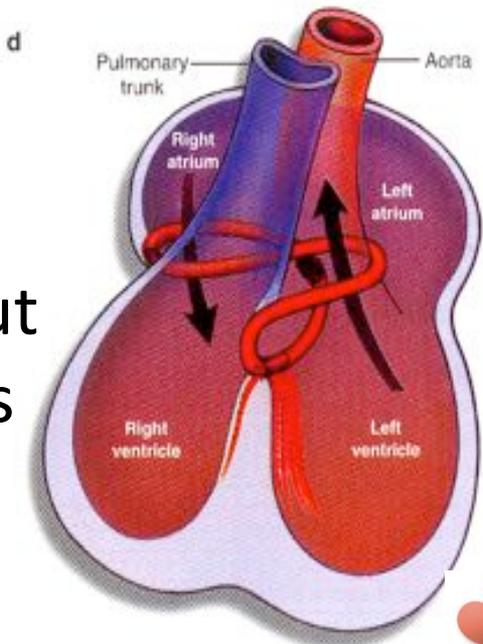
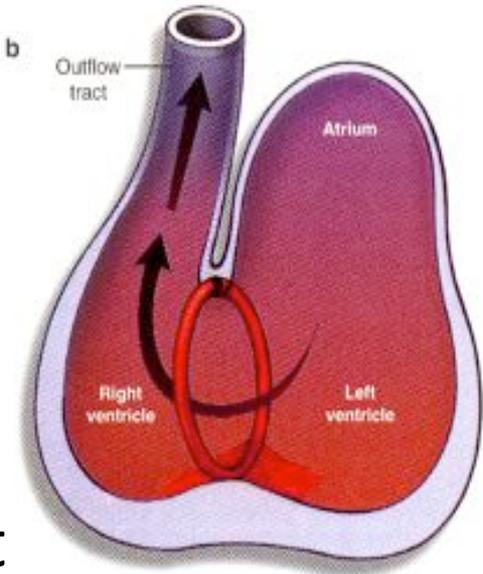


Développement des voies de conduction

- ❑ 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 interç lente, appareil contractile peu développé

Développement des voies de conduction^b

- ❑ L'intégralité du système de conduction V provient de l'anneau de myocarde entourant le foramen IV primitif et la partie trabéculée des ventricules (*primary fold*)
- ❑ Le tissu de conduction AV ne peut se former normalement que si les septa sont correctement alignés



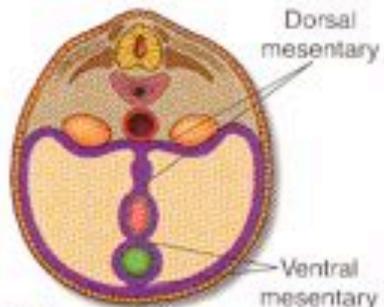
Conclusion : que retenir ?

- Le cœur ne dérive pas uniquement du tube cardiaque 1° mais de 3 sources extracardiaques :
 - Aire cardiaque antérieure
 - Mésocarde dorsal
 - Crête neurale
 - Epicarde
- } Second champ cardiaque

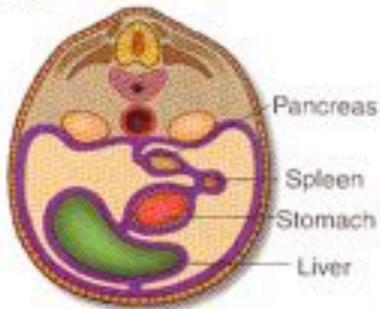
Conclusion : que retenir ?

- ❑ Initialement structures paires et symétriques, évolution vers la latéralisation
- ❑ Trois mots, trois étapes fondamentales
 - ❑ Loop
 - ❑ Convergence
 - ❑ Wedging

A



5 week



7 week

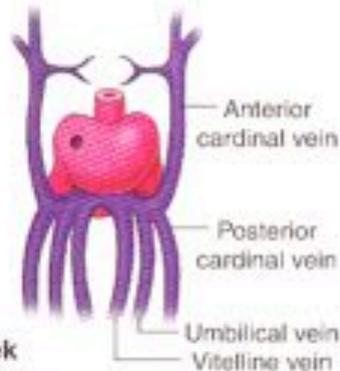


11 week

Right

Left

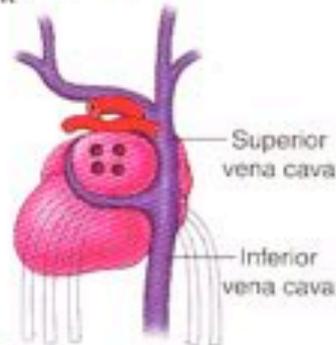
B



4 week



6 week



8 week

Left

Right

C

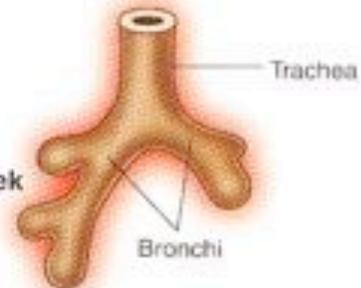
4 week



4.5 week



5 week



Right upper lobe

Left upper lobe

Right middle lobe

Right lower lobe

8 week

Right

Left upper lobe

Left lower lobe

Left



Courtesy Pr D. Bonnet