

# Les cardiopathies congénitales syndromiques au CNHU-HKM de Cotonou, Bénin.

## The syndromic congenital heart disease at CNHU-HKM in Cotonou, Benin.

Adjagba Philippe Mahouna<sup>1</sup>, Kétoh Mensah Komi<sup>1</sup>, Bagnan Tossa Léhila<sup>2</sup>, Hounkponou Murielle<sup>1</sup>, Sonou Arnaud<sup>1</sup>, Houénassi Dèdonougbo Martin<sup>1</sup>.

1 : Clinique Universitaire de Cardiologie, CNHU-HKM Cotonou, Université d'Abomey-Calavi (UAC), Bénin.

2 : Clinique Universitaire Pédiatrie et de génétique médicale, CNHU-HKM Cotonou, Université d'Abomey-Calavi (UAC), Bénin.

### Résumé

**Introduction :** Les cardiopathies congénitales syndromiques représentent 25 à 30% des cardiopathies congénitales. Le but de cette étude était de rapporter les cardiopathies congénitales syndromiques (CCS) diagnostiquées entre 2015 et 2018 au CNHU-HKM de Cotonou, Bénin.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur les dossiers des patients suivis pour CCS et répondant aux critères majeurs ou mineurs retenus dans la littérature pour le diagnostic. Chaque dossier devait comporter un caryotype et une échocardiographie.

**Résultats :** Sur 284 patients suivis pour cardiopathies congénitales, 63 (22,18%) présentaient une CCS. La sex-ratio était de 1,17 et l'âge moyen au diagnostic de  $23,58 \pm 32,44$  mois. Les principaux motifs de consultations étaient la présence d'une dyspnée (55,7%) et/ou d'une dysmorphie (31,7%). Le syndrome de Down (SD) était le plus fréquent, retrouvé chez 51 patients (80,95%). Les autres CCS identifiés étaient le syndrome d'Alagille (n=1), le syndrome de Noonan (n=2), le syndrome d'Ellis Van Creveld (n=1), la maladie de Pompe (n=2) et les embryopathies rubéoliques (n=6). Le SD était associé au canal atrio-ventriculaire (33,33%) et à la communication inter-ventriculaire (29,41%). Chez le porteur de syndrome d'Alagille, le cœur triatrial gauche avec persistance du canal artériel (PCA) était la cardiopathie retrouvée et le syndrome de Noonan était associé à la sténose pulmonaire. Le syndrome d'EVC était associé au CAV avec oreillette unique et la maladie de Pompe à la cardiomyopathie hypertrophique. La PCA était la cardiopathie retrouvée chez les patients avec embryofœtopathie rubéolique. Parmi les CCS, seul le SD a pu avoir une confirmation génétique.

**Conclusion :** Les cardiopathies congénitales syndromiques sont fréquentes au cours des malformations cardiaques. La reconnaissance de l'anomalie extracardiaque est une étape fondamentale de la démarche diagnostique. La confirmation génétique reste un enjeu majeur et appelle au renforcement des capacités du laboratoire national de cytogénétique.

### Mots-clés

Cardiopathies syndromiques, syndrome de Down, Noonan, Alagille, Maladie de Pompe

### Summary

**Background:** Syndromic congenital heart disease (SCHD) accounts for 25-30% of congenital heart disease. The aim of this study was to report the SCHD diagnosed between 2015 and 2018 at the CNHU-HKM in Cotonou, Benin.

**Method:** This was a cross-sectional retrospective study of the records of patients followed for SCHD and meeting the major or minor criteria used in the literature for diagnosis. Each file had to include a karyotype and an echocardiography.

**Results:** Of 284 patients followed for congenital heart disease, 63 (22.18%) had a SCHD. The sex ratio was 1.17 and the mean age at diagnosis was  $23.58 \pm 32.44$  months. The main reasons for consultations were the presence of dyspnea (55.7%) and/or dysmorphism (31.7%). Down syndrome (DS) was the most common, found in 51 patients (80.95%). The other SCHD identified were Alagille syndrome (n=1), Noonan syndrome (n=2), Ellis Van Creveld syndrome (n=1), Pompe disease (n=2) and rubella embryopathies (n=6). SD was associated with atrioventricular septal defect (AVSD) (33.33%) and ventricular septal defect (VSD) (29.41%). In the Alagille syndrome carrier, left cor triatrium with patent ductus arteriosus (PDA) was the recovered heart disease and Noonan syndrome was associated with pulmonary stenosis. Ellis Van Creveld syndrome was associated with single atrium and AVSD, Pompe disease with hypertrophic cardiomyopathy, PDA was the heart disease found in patients with rubella embryofetopathy. Only SD was genetically confirmed.

**Conclusion:** SCHD are common associated with congenital heart disease. Recognition of the extracardiac anomaly is a fundamental step in the diagnostic process. Genetic confirmation remains a major challenge and calls for the reinforcement of the capacities of the national cytogenetics laboratory.

### Keywords

Syndromic heart disease, Down syndrome, Noonan, Alagille, Pompe disease, Noonan, Alagille syndrome.

### Correspondance

Auteur correspondant : Philippe Mahouna Adjagba,

Email : dotoup@yahoo.fr

## INTRODUCTION

Les cardiopathies congénitales représentent environ un tiers de l'ensemble des malformations congénitales [1]. Elles peuvent être isolées chez des patients ne présentant aucune autre malformation ou bien au contraire être syndromiques c'est-à-dire associées à une ou plusieurs malformations extracardiaques aisément reconnaissables, à forte pénétrance, autorisant une identification précise des sujets qui en sont porteurs [2, 3].

Les cardiopathies congénitales syndromiques représentent 25 à 30% de l'ensemble des cardiopathies congénitales [4-7]. Plusieurs entités nosologiques sont rapportées dans la littérature générale et africaine [8, 9]. Elles peuvent avoir une origine génétique ou non. Elles représentent ainsi un enjeu majeur sur le plan diagnostique mais également pronostique en raison du risque de récurrence surtout dans les formes génétiques. Nous rapportons les cardiopathies congénitales syndromiques au Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) de Cotonou, notamment en ce qui concerne les aspects épidémiologiques et diagnostiques.

## METHODES

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive avec collecte rétrospective portant sur la période du 1er Janvier 2015 au 30 Septembre 2018. Nous avons inclus de façon exhaustive, tous les enfants suivis dans la période pour cardiopathie congénitale associée à des anomalies extracardiaques dans les cliniques universitaires de cardiologie et de pédiatrie du CNHU-HKM. Les dossiers étaient sélectionnés sur la base de la présence d'une observation médicale avec description détaillée de la malformation extracardiaque et d'un compte rendu d'échocardiographie confirmant la cardiopathie congénitale. Le diagnostic de cardiopathie congénitale syndromique était retenu chez les patients porteurs d'une cardiopathie congénitale associée à une ou plusieurs malformations extracardiaques aisément reconnaissables.

Les données sociodémographiques, cliniques, échocardiographiques et biologiques ont été recueillies sur une fiche de collecte, codifiées et analysées à l'aide du logiciel SPSS version 20. Le test du Chi<sup>2</sup> de Pearson avec correction de Yates et le test exact de Fisher ont été utilisés pour les comparaisons statistiques. Le seuil de significativité retenu était de 5% pour l'ensemble des tests. L'anonymat et la confidentialité des données ont été respectés.

## RESULTATS

### Aspects épidémiologiques

Pendant la période d'étude, 284 enfants ont eu un suivi pour cardiopathies congénitales dont 63 (22,18 %) répondaient aux critères de cardiopathies congénitales syndromiques. La sex-ratio était de 1,17 (34 garçons et 29 filles). L'âge moyen des enfants était de 23,58 ± 32,44 mois lors du diagnostic.

### Aspects cliniques

Les principaux motifs de consultations étaient la présence d'une dyspnée et/ou d'une dysmorphie (Tableau I). Les principaux signes cliniques évocateurs de cardiopathie étaient la dyspnée, la présence d'un souffle cardiaque et d'une cyanose (Tableau I). Les signes extracardiaques étaient dominés par la dysmorphie faciale, le retard de croissance, le retard psychomoteur et les anomalies squelettiques.

**Tableau 1 :** Répartition des motifs de consultation et des signes cliniques évocateurs de cardiopathies congénitales

	Effectif (N=63)	%
<b>Motifs de consultation</b>		
Dyspnée	35	55,5
Dysmorphie	20	31,7
Souffle cardiaque	8	19
Retard psychomoteur	4	6,3
Hypotonie globale	2	3,2
Toux	4	6,3
Ictère	1	1,6
Douleur thoracique	1	1,6
<b>Signes cliniques de cardiopathie</b>		
Souffle	57	90,47
Dyspnée	38	60,31
Hépatomégalie	22	34,92
Cyanose	21	33,33
Râles crépitants	12	19,05

### Aspects diagnostiques

Nous avons identifié 6 types de cardiopathies syndromiques (Tableau II).

**Le Syndrome de Down** a été retrouvé chez 51 enfants (80,95%). La présentation clinique était typique chez la quasi-totalité des enfants (Tableau III). Les cardiopathies congénitales associées étaient principalement le canal atrio-ventriculaire et la

communication interventriculaire (Tableau IV).

**Tableau 2 :** Répartition des cardiopathies syndromiques

	Effectif (N=63)	%
Syndromes de Down	51	81
Maladie de pompe	2	3,2
Syndrome d'Alagille	1	1,6
Syndrome Noonan	2	3,2
Syndrome Ellis Van Creveld	1	1,6
Embryopathie rubéolique	6	9,5

**Tableau 3 :** Manifestations extracardiaques retrouvées chez les porteurs de syndrome de Down

	Effectif (N=51)	%
Obliquité des fentes	51	100
Replis épicanthiques	49	97
Hypertélorisme	51	100
Aplatissement de la racine du nez	51	100
Bouche ouverte	35	69,44
Cou Court	51	100
Brachydactylie	49	97,22
Pli transverse unique	31	61,11

**Tableau 4 :** Cardiopathies congénitales associées au syndrome de Down

	Effectif (N= 51)	%
Canal atrioventriculaire (CAV) a	17	33,33
Communication interventriculaire (CIV) b	15	29,41
Tétralogie de Fallot (T4F) c	7	13,72
Persistance de canal artériel (PCA) isolé	6	11,76
Communication interatriale (CIA) Os d	4	7,84
Cardiopathie complexe	1	1,96
Tronc Artériel Commun (TAC)	1	1,96

Os= Ostium secundum ; Cardiopathie complexe : cœur univentriculaire type gauche + hypoplasie sévère VD + hypoplasie sévère de la voie pulmonaire + CIA Os a: 4 cas associés à autres cardiopathies : 2 PCA, 2 CIA Os ; b : 3 cas associés à CIA Os ; c : 1 cas associé à 1 PCA ; d : 1 cas associé à 1 PCA

**Le syndrome d'Alagille** a été diagnostiqué chez un jeune nourrisson de 6 semaines de vie, de sexe féminin présentant une dysmorphie faciale typique, un ictère néonatal, une cholestase chronique par hypoplasie des voies biliaires intrahépatiques (Tableau V, Figure 1).

**Tableau 5 :** Manifestations extracardiaques retrouvées chez les porteurs de syndrome d'Alagille, de Syndrome de Noonan et de la Maladie de Pompe

Anomalies extra cardiaques	
<b>Syndrome d'Alagille</b>	
Dysmorphie faciale	Visage triangulaire, front bombé, hypertélorisme, menton pointu
Atteinte hépatique	Hépatomégalie de consistance ferme, de contours irréguliers, d'échostructure pseudo nodulaire vésicule biliaire de petite taille avec atésie des voies biliaires Syndrome de cholestase clinique et biologique
Atteinte oculaire	Présence d'un embryotoxon en postérieur
<b>Syndrome de Noonan</b>	
Anomalies crânio-faciales	Insertion basse des oreilles, Élargissement de l'espace interoculaire, MacroglOSSie
Anomalies squelettiques	Pectum excavatum Petite taille
Anomalies du développement	Retard statural et psychomoteur
<b>Maladie de Pompe</b>	
Troubles moteurs	Aspect de « floppy baby » avec hypotonie globale et reflexe idiomusculaire non perçus
Atteinte respiratoire	Toux trainante, détresse respiratoire avec polypnée battement des ailes du nez, tirage sous costal et intercostal, et sus sternal,
Autres atteintes	- Lèvres épaissies avec une macroglOSSie - Lésions hyperpigmentées cutanées au niveau de l'abdomen et des membres - Hépatomégalie modérée



**Figure 1:** Syndrome d'Alagille avec dysmorphie faciale (faciès triangulaire avec front bombé, hypertélorisme, menton pointu) et ictère cutanéomuqueux

L'atteinte cardiaque associait un cœur triatrial gauche; une persistance de canal artériel de 3 mm shuntant bi-directionnel et une hypertension artérielle pulmonaire évaluée à 70 mmHg sur le flux d'insuffisance tricuspide.

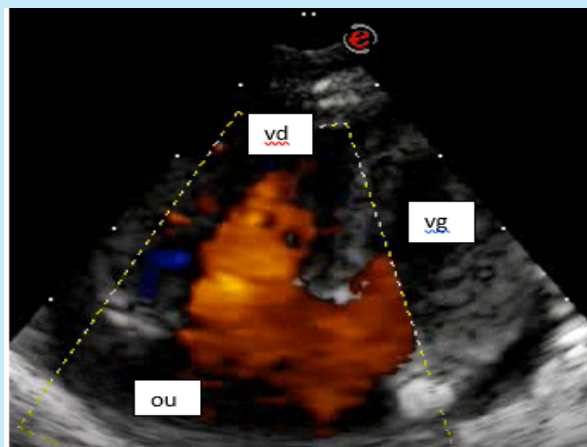
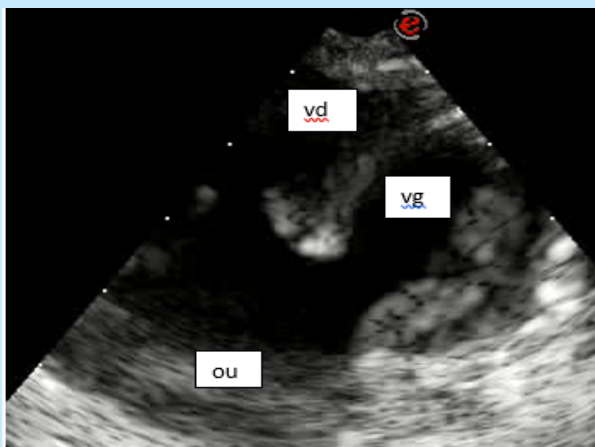
**Le syndrome d'Ellis Van Creveld** a été diagnostiqué chez un jeune nourrisson de 10 semaines de vie, de sexe masculin. La dysmorphie associait un nanisme disharmonieux avec thorax long et étroit, une polydactylie à type hexadactylie post-axial aux mains et aux pieds (Figure 2). L'échographie cardiaque a retrouvé un canal atrio-ventriculaire intermédiaire avec une oreillette unique (Figure 3) ; une insuffisance légère sur les valves auriculo-ventriculaire droite et gauche.

**Le syndrome de Noonan** a été retenu chez deux nourrissons ayant respectivement 11 mois et 26 mois. Le phénotype était très évocateur (Tableau VI). L'échographie cardiaque retrouvait chez les deux nourrissons une sténose pulmonaire serrée associée à une persistance du canal artériel et une communication inter atrial type ostium secundum. L'un des enfants avait une petite communication interventriculaire (CIV) mid-musculaire associée.

**La maladie de Pompe** a été retrouvée chez 2 nourrissons de sexe masculin, ayant respectivement 2 mois et 7 mois (Tableau VI). L'échocardiographie a retrouvé chez les deux patients, une cardiomyopathie hypertrophique bi-ventriculaire sévère (Figure 4).

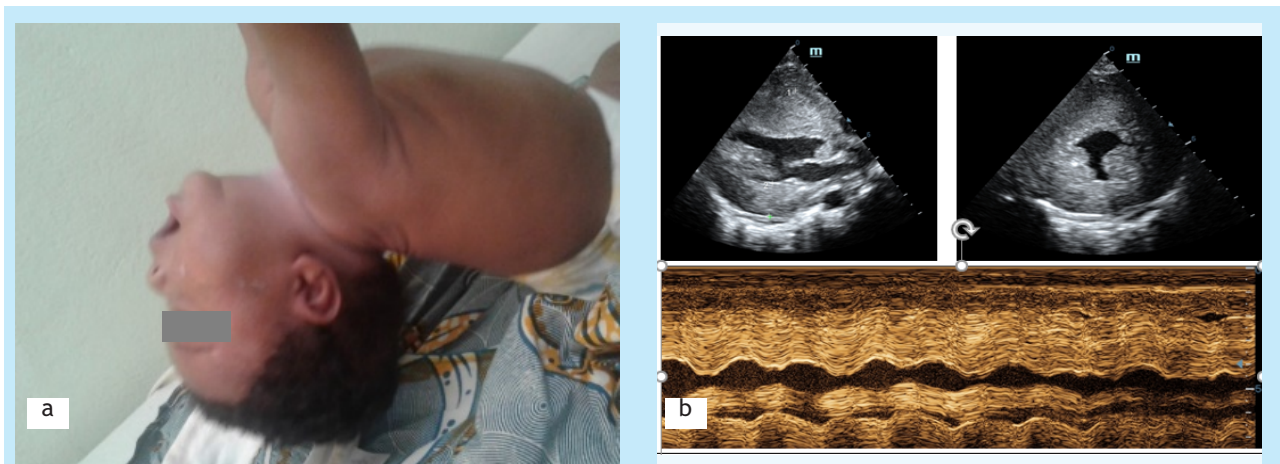


**Figure 2 :** Syndrome d'Ellis Van Creveld avec hexadactylie aux mains et aux pieds



**Figure 3:** Syndrome d'Ellis Van Creveld : Echographie Doppler cardiaque, incidence apicale montrant le canal atrio-ventriculaire avec oreillette unique (ou), le ventricule gauche (vg) et le ventricule droit (vd).





**Figure 4:** a) Aspect de « floppy baby ». b) Echographie cardiaque en mode 2D et TM - Hypertrophie bi-ventriculaire sévère évocateur de la maladie de Pompe

**Une embryo-fœtopathie rubéolique** a été évoquée chez 6 enfants. La cataracte bilatérale était la principale manifestation extracardiaque. Les cardiopathies retrouvées étaient le canal artériel persistant (n=5) et la communication inter-atriale (n=1).

#### Aspects étiologiques

Le caryotype a retrouvé une trisomie 21 libre et homogène chez tous les enfants porteurs d'un syndrome de Down. On notait l'absence de test génétique dans les autres cas de syndromes malformatifs. On notait également l'absence de sérologie rubéolique dans les cas d'embryo-fœtopathie.

## DISCUSSION

#### Aspects épidémiologiques :

La prévalence hospitalière de cardiopathie congénitale syndromique chez les porteurs de malformations cardiaques de notre étude était de 22,18%. Julian P et al. en 1986 au Chili [10] et Amorim L et al. en 2008 au Brésil [11] avaient retrouvé respectivement 22,7 % et 23,1 % de cardiopathies syndromiques. Benbahia A. au Maroc en 2018 [12] avait retrouvé une proportion similaire de 21,94 % de cardiopathies congénitales associés à un syndrome malformatif reconnu. Une prévalence plus faible a été observée aux USA. Deux études réalisées par Miller A et al. en 2011 [13] et Hoang TT et al. en 2018 [14] avaient rapporté une fréquence de l'ordre de 13,1% et 11%. Les pays développés pratiquent en général un meilleur dépistage anténatal des

malformations congénitales avec possibilité d'interruption médicale de grossesse ce qui pourrait expliquer cette faible prévalence.

#### Aspects diagnostiques

L'interrogatoire des parents et l'examen clinique de l'enfant et l'échographie cardiaque demeurent la base du dépistage des cardiopathies congénitales syndromiques. Ils permettent l'identification des critères diagnostiques reconnus pour chaque type de syndrome malformatif [15, 16]. Dans notre étude, six entités nosologiques de syndromes malformatifs ont ainsi pu être identifiées. Ce nombre est sans doute en deçà des réalités au vu des dossiers exclus fautes de renseignement suffisants.

Comme la plupart des auteurs, nous avons enregistré une prédominance du syndrome de Down qui a été identifié chez 80,95% des enfants. Il constitue le syndrome malformatif le plus fréquemment retrouvé dans la race humaine avec une incidence de 1 sur 700 à 1 sur 800 naissances vivantes [17, 18]. Les anomalies morphologiques retrouvées étaient typiques de celles décrites dans la littérature [17, 19, 20]. Il s'agit notamment de l'obliquité des fentes, l'hypertélorisme, aplatissement de la revue du nez, le cou court et large, la brachydactylie. Une atteinte cardiaque survient chez 40 à 50% des patients atteints du syndrome de Down. Celle-ci est le plus souvent de type canal atrioventriculaire. D'autres malformations sont possibles

comme un canal artériel persistant, une communication interventriculaire, une communication interauriculaire, une tétralogie de Fallot ou des associations par ailleurs plus rares comme l'association d'un canal atrio-ventriculaire et d'une tétralogie de Fallot ou l'association d'un canal atrio-ventriculaire et d'une coarctation. Dans notre série, le canal atrio-ventriculaire a été la principale malformation cardiaque retrouvée (33,33% des enfants) suivie de la communication interventriculaire (29,41% des enfants). D'autres auteurs ont rapporté des chiffres similaires [21, 22].

Les autres syndromes malformatifs sont communément beaucoup plus rares.

*Le syndrome d'Alagille* encore appelé dysplasie artériohépatique est une affection multisystémique héréditaire de transmission autosomique dominante. Sa prévalence est estimée 1 sur 70 000 à 100 000 naissances vivantes [23-25]. Le diagnostic clinique repose sur l'association d'au moins trois des cinq caractéristiques principales que sont une atteinte hépatique, une cardiopathie congénitale, des anomalies squelettiques (typiquement des vertèbres en ailes de papillon), les anomalies oculaires et la dysmorphie faciale [24, 26]. Notre patiente présentait ainsi 3 des 4 critères diagnostiques extracardiaques majeurs. Nous n'avons pas observé d'anomalie vertébrale. L'atteinte cardiaque s'observe dans plus de 90% des cas [27]. Il s'agit essentiellement des atteintes de la voie d'éjection droite, notamment différentes formes de sténose pulmonaire périphérique chez environ 2/3 des patients et une tétralogie de Fallot jusqu'à 16% des cas [23, 27]. Nous rapportons ici la présence d'une cardiopathie congénitale type cœur triatrial gauche associé à une interruption de la veine cave inférieure avec retour azygos.

*Le syndrome d'Ellis-Van Creveld* est une anomalie à transmission autosomique récessive. C'est une maladie rare avec environ 150 cas rapportés dans le monde. Le diagnostic peut être suspecté devant une hexadactylie associé à une petite taille, un petit thorax, une dysplasie des ongles et des anomalies dentaires [28]. Une atteinte cardiaque est observée dans près de 60% des cas. Le cas rapporté ici présente un phénotype quasi-typique et une atteinte cardiaque classique. Il s'agit d'un canal atrio-ventriculaire intermédiaire avec une oreillette unique et une communication interventriculaire (CIV) d'admission restrictive. D'autres anomalies sont décrites dans la littérature notamment la fente de la valve mitrale

antérieure, l'hypoplasie du cœur gauche, les communications interventriculaires, les autres formes de communication inter-atriale, la veine cave supérieure gauche et le canal artériel persistant [29, 30].

*Le syndrome de Noonan* est un syndrome cardio-facial dysmorphique hérité principalement de manière autosomique dominante. Son incidence varie entre 1 sur 1 000 et 1 sur 2 500 naissances vivantes. Les traits physiques caractéristiques sont l'oculométrie des yeux, l'hypertélorisme, les oreilles basses, la petite taille, le cou court et palmé et les plis épicanthiques [31]. Une atteinte cardiaque est retrouvée chez 80 à 90% des patients atteints du syndrome de Noonan. La sténose pulmonaire valvaire et la cardiomyopathie hypertrophique sont les deux manifestations cardiaques les plus courantes. D'autres malformations peuvent être présentes : tétralogie de Fallot, communication inter atrial, communication interventriculaire, persistance de canal artériel, anomalie d'insertion de la valve mitrale, canal atrioventriculaire, sténose aortique infundibulaire, coarctation de l'aorte [31]. Les deux cas rapportés dans notre série, présentaient ainsi un phénotype typique.

*La maladie de Pompe* (ou glycogénose de type 2) est une maladie génétique héréditaire qui touche principalement les muscles. Sa prévalence à la naissance est estimée à 1 sur 138 000 naissances pour la forme infantile [32]. Elle associe typiquement des troubles moteurs (hypotonie globale avec typiquement un aspect de floppy baby, déficit des acquisitions au plan moteur), respiratoires (encombrement bronchique, insuffisance respiratoire, infection respiratoire à répétition), des troubles de l'alimentation. Une atteinte cardiaque est observée dans les formes les plus sévères [32]. Elle se manifeste par une cardiomyopathie hypertrophique souvent obstructive aboutissant progressivement à une dysfonction ventriculaire. Dans notre série les deux enfants avaient une présentation clinique typique.

Les *embryofœtopathies rubéoliques* étaient caractéristiques par la présence d'une cataracte bilatérale. D'autres malformations extracardiaques sont également rapportées notamment auditives, crânio-faciale [33, 34]. Leur faible proportion traduit sans doute une amélioration du suivi des grossesses et l'efficacité des programmes de vaccination.

#### Aspects étiologiques

Les tests génétiques constituent un élément clé du diagnostic de certitude des cardiopathies syndromiques.

La réalisation du caryotype a permis la confirmation génétique chez les patients présentant un phénotype de syndrome de Down. La garniture chromosomique était de type trisomie 21 libre et homogène. Falolou F. dans son travail en 2017 [35] avait rapporté un résultat similaire. La détermination de la garniture chromosomique est importante surtout pour le conseil génétique à la famille. En effet le risque de récurrence est de l'ordre de 0,1 à 1% jusqu'à l'âge de 40 ans dans la trisomie 21 libre, alors que ce risque est plus important en cas de translocation [20, 36]. La confirmation génétique a été impossible pour les autres syndromes génétiques en raison des capacités limitées du laboratoire de cytogénétique. Cette situation illustre les difficultés rencontrées en Afrique sub-saharienne dans le diagnostic des maladies génétiques.

L'embryopathie rubéolique a été la principale étiologie non génétique suspectée sur la base de la présence de cataracte congénitale bilatérale et de l'absence de vaccination anti-rubéolique. D'autres auteurs africains ont rapporté des cas de rubéole congénitale [8, 9, 34].

Toutefois en absence de réalisation de sérologie rubéolique de confirmation, d'autres causes notamment iatrogène ou toxique ne sauraient être formellement écartées. Les études réalisées en occident ne retrouvent plus d'embryopathie rubéolique fréquence mais plutôt des embryopathies d'origine tératogène. Dans l'étude de Miller et al. en 2011 aux USA [37]. Une embryopathie d'origine tératogène a été retenue dans 0,95% des cas et aucun cas d'embryopathie rubéolique n'a été rapporté.

## CONCLUSION

Les cardiopathies congénitales syndromiques représentent une proportion non négligeable des cardiopathies rencontrées chez l'enfant béninois. La reconnaissance de l'anomalie extracardiaque est une étape fondamentale de la démarche diagnostique. La confirmation génétique reste un enjeu majeur et appelle au renforcement des capacités du laboratoire national de cytogénétique.

## REFERENCES

- Bonnet D. Génétique des cardiopathies congénitales. Presse Med. (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.05.014>. [En ligne]. [Consulté le 20 Août 2020]. Disponible sur <http://www.em-consulte.com/revue/lpm>.
- Bonnet D. Récurrences familiales et étiologies récemment reconnues de cardiopathies congénitales: hasard ou nécessité? [En ligne]. [Consulté le 20 Août 2020]. Disponible sur <http://aw.autourdeswilliams.org/wp-content/uploads/docman/cardiopathie.doc>.
- Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, editors. Maternal-Fetal Medicine : Principle and Practice. 7th Edition. Canada: Elsevier 2014.
- Eskedal LT, Hagemo PS, Eskild A, Aamodt G, Seiler KS, E T. A population-based study of extra-cardiac anomalies in children with congenital cardiac malformations. *Cardiol Young*. 2004;14(6):600-7.
- Meberg A, Hals J, Thaulow E. Congenital heart defects—chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations. *Acta Paediatrica*. 2007;96(8):1142-5.
- Eskedal LT, Hagemo PS, Eskild A, Frøslie KF, Seiler S, Thaulow E. A population-based study relevant to seasonal variations in causes of death in children undergoing surgery for congenital cardiac malformations. *Cardiology in the Young*. 2007;17(4):423-31.
- Formigari R, Michielon G, Digilio MC, Piacentini G, Carotti A, Giardini A, et al. Genetic syndromes and congenital heart defects: how is surgical management affected? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35(4):606-14.
- Ekure EN, Animashaun A, Bastos M, Ezeaka VC. Congenital Heart Diseases associated with Identified Syndromes and Other Extra-Cardiac Congenital Malformations in Children in Lagos. *West african journal of medicine*. 2009;28(1):323-27.
- Teteli R, Uwineza A, Butera Y, Hitayezu J, Murorunkwere S, Umurerwa L, et al. Pattern of congenital heart diseases in Rwandan children with genetic defects. *Pan African Medical Journal*. *Pan Afr Med J*. 2014 Sep 25;19:85.
- Jullian PM, Farrú AO. Extra cardiac abnormalities in congenital heart defects. *Rev Chil Pediatr*. 1986;57(5):430-3.
- Amorim LF, Pires CA, Lana AM, Campos AS, Aguiar RA, Tibúrcio JD, et al. Presentation of congenital heart disease diagnosed at birth: analysis of 29,770 newborn infants. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:83-90.
- Benbahia A. Epidémiologie hospitalière des cardiopathies congénitales en pédiatrie [Médecine ].Université Cadi Ayyad; 2018.
- Miller A, Riehle-Colarusso T, Alverson CJ, Frias JL, Correa A. Congenital Heart Defects and Major Structural Noncardiac Anomalies, Atlanta, Georgia, 1968 to 2005. *The journal of pediatrics*. 2011;159:70-8.
- Hoang TT, Goldmuntz E, Roberts AE, Chung WK, Kline JK, Deanfield JE, et al. The Congenital Heart Disease Genetic

- Network Study: Cohort description. PLoS ONE. 2018;13(1): e0191319.
15. Bonnet D. Syndromes avec cardiopathies congénitales. In: Lacombe D, Philip N, editors. Syndromes dysmorphiques: Rueil-Malmaison : Doin; 2013.
  16. Goldenberg A. Conduite diagnostique devant une dysmorphie. Elsevier Masson. [En ligne] [consulté le 20 août 2020]. Disponible sur: <http://pap-pediatrie.fr/files/gldenberg-2007.pdf>.
  17. Benhaourech S, Drighil A, Hammiri AE. Congenital heart disease and down syndrome: various aspects of a confirmed association. CVJA. 2016;27(5):287-90.
  18. De Parscau L. Trisomie 21 : épidémiologie, diagnostic, évolution. LA REVUE DU PRATICIEN. 2001;51(5):545-9.
  19. Azman BZ, Ankathil R, Mariam IS, Suhaida MA, Norhashimah M, Tarmizi AB, et al. Cytogenetic and clinical profile of Down syndrome in Northeast Malaysia. Singapore Med J. 2007;48:550-4.
  20. Alao MJ, Sagbo GG, Laleye A, Ayivi B. Aspect épidémiologiques, cliniques et cytogénétiques du syndrome de Down dans le service de Pédiatrie et Génétique médicale du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou, BENIN: A propos de 20 cas. Clinics in Mother and Child Health. 2010;7:6.
  21. Stos B, et al. Avantages et risques de la chirurgie cardiaque dans la trisomie 21. Arch pediatr 2004;11:1197-201.
  22. Bouchardya J, Sekarskib N, Delabaysa A. Trisomie 21 et malformation cardiaque. Images in cardiovascular medicine. 2006;9:402-3.
  23. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. Hepatology. 1999;29(3):822-29.
  24. Kamath BM, Loomes KM, Oakey RJ, et al. Facial features in Alagille syndrome: specific or cholestasis facies? Am J Med Genet. 2002;112(2):163-70.
  25. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. Eur J Hum Genet. 2012;20(3):251-57.
  26. Adjagba PM, Lalya F, Tossa LB, Yekpe P, Djogbéno G. Le syndrome d'Alagille à propos d'un cas au CNHU-HKM de Cotonou, Bénin. Journal de la Société de Biologie Clinique du Bénin. 2018;029:19-23.
  27. McElhinney DB, Krantz ID, L B, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. Circulation. 2002;106:2567-74.
  28. Baujat G, Le Merrer M. Ellis-Van Creveld syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2007;2(1):27.
  29. Blackburn MG, Belliveau RE. Ellis-van Creveld syndrome. A report of previously undescribed anomalies in two siblings. Am J Dis Child. 1971;122(3):267-70.
  30. Sonou A, Houehanou C, Codjo L, Adjagba PM, Hounkponou M, Bognon R, et al. Oreillette unique chez une jeune femme noire porteuse du syndrome d'Ellis-Van Creveld : à propos d'un cas à PortoNovo. Cardiologie Tropicale. Oct - Nov -Déc. 2016; N° 146:5.
  31. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. Nat Genet. 2001;29:465-8.
  32. La maladie de Pompe. Encyclopédie Orphanet Grand Public. [En ligne].2010 [consulté le Juillet 2018].Disponible sur: [www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Pompe-FRfrPub14v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Pompe-FRfrPub14v01.pdf).
  33. Aubry P. Rubéole et vaccins antirubéoleux. Medecine tropicale. 2012.[En ligne]. 2018. [Consulté le Novembre 2018].Disponible sur [www.medecinetropicale.free.fr](http://www.medecinetropicale.free.fr).
  34. Motaze NV, Manamela J, Smit S, Rabie H, Harper K, DuPlessis N, et al. Congenital rubella syndrome surveillance in South Africa using a sentinel site approach: a cross-sectional study. Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. 2018.
  35. Falolou FD. Dépistage et prise en charge des cardiopathies congénitales chez les enfants porteurs de syndrome de DOWN en pédiatrie au CNHU de Cotonou en 2017 [Thèse de Médecine].Université d'Abomey Calavi; 2017.
  36. Nivelon-Chevalier A. Trisomie 21 In: Editions D, editor. Prise en Charge des Maladies Génétiques en Pédiatrie. Paris: Lacombe D, Lyonnet S, Briard ML, ; 2006. p. 225-35.
  37. Miller A R-CT, Alverson CJ, Frias JL, Correa A. Congenital Heart Defects and Major Structural Noncardiac Anomalies, Atlanta, Georgia, 1968 to 2005. The journal of pediatrics. 2011;159:70-8.