

CAS CLINIQUE

CARDIOPATHIE CONGÉNITALE COMPLEXE

À PROPOS D'UN CAS DE SYNDROME DE NOONAN

MAGOTTEAUX S (1), FARHAT N (1), JACQUINET A (2), SEGHAÏE M-C (1)

RÉSUMÉ : Nous présentons le cas d'une fillette chez qui le diagnostic de cardiopathie congénitale de type ventricule droit à double issue avec communication interventriculaire, sténose infundibulaire et valvulaire pulmonaire sévères a été posé en période fœtale. Le bilan génétique a montré la présence d'une mutation du gène LZTR1, confirmant le diagnostic d'un syndrome de Noonan que présentent également la maman et une sœur aînée.

L'enfant naît prématurément à 34 semaines et 5 jours d'aménorrhée. La période néonatale est marquée par des difficultés alimentaires liées à des troubles de l'oralité exacerbés par un attachement mère-enfant compromis. À l'âge de 1 mois, l'enfant présente des malaises hypoxiques en raison de la sténose infundibulaire nécessitant la mise en place en urgence d'une anastomose aorto-pulmonaire assurant un débit pulmonaire suffisant, anastomose qui devra être remplacée par une plus large à l'âge de 9 mois. La fillette actuellement âgée de 4 ans vient de bénéficier d'une cure chirurgicale complète. Le suivi multidisciplinaire comprend, outre les suivis cardiologique et génétique, le support à l'alimentation entérale, le suivi neurologique, ophtalmologique et hématologique ainsi que le soutien à la psychomotricité. La précarité psycho-socio-économique familiale nécessite une aide constante pour permettre à l'enfant d'évoluer favorablement dans son milieu familial.

MOTS-CLÉS : *Syndrome de Noonan - Cardiopathie complexe - Développement psychomoteur - Niveau socio-économique - Enfant - Génétique*

COMPLEX CONGENITAL HEART DISEASE : ABOUT A CASE OF NOONAN SYNDROME

SUMMARY : We present the case of a young girl in whom pre-natal echocardiography showed double outlet right ventricle associated with severe infundibular- and pulmonary valve stenosis. The genetic testing has shown a mutation on the LZTR1 gene, which confirms the diagnosis of a Noonan Syndrome, also present in the mother and an elder sister. The infant was born premature at 34 weeks and 5 days of gestational age. During the neonatal period, feeding difficulties are noted linked to oral aversion and exacerbated by difficulties in the mother-child bond. At 1 month of age, the child presented hypoxic spells caused by the infundibular stenosis which required emergency aorto-pulmonary anastomosis placement ensuring sufficient pulmonary blood flow. This anastomosis needed to be replaced by a larger one at 9th month of age. The child is now 4 years old and has undergone a complete surgical correction. The multidisciplinary management englobes not only follow up in cardiology, genetics, neurology, ophthalmology and hematology but also feeding support and psychomotor development support. The socio-economic precariousness of the family leads to a constant assistance to allow the best possible development of the child.

KEYWORDS : *Noonan syndrome - Complex congenital cardiac disease - Psychomotor development - Socio-economic status - Child - Genetic testing*

INTRODUCTION

Les cardiopathies sont les malformations congénitales les plus fréquentes chez l'enfant, avec une incidence d'environ 0,8 %. Elles sont associées, dans 15-30 % des cas, à des malformations extracardiaques (par exemple digestives, rénales ou pulmonaires), à des affections syndromiques ou à des anomalies génétiques comme le syndrome de Down, le syndrome de Noonan, ou la microdélétion 22q11 (1).

Idéalement, la prise en charge globale des cardiopathies complexes débute avant la naissance. Dès le diagnostic par échocardiographie fœtale, un projet thérapeutique est proposé et discuté avec les parents. L'accouchement, sauf contre-indication obstétricale, se fait par voie naturelle et doit être programmé et déclenché

dans la maternité d'un hôpital disposant d'un programme de chirurgie cardiaque néonatale (2). La surveillance post-natale immédiate du nouveau-né et, éventuellement, son traitement aux soins intensifs néonataux pour stabilisation hémodynamique nécessitent la séparation de l'unité mère-enfant. Le bonding, nécessaire à l'établissement des liens entre la mère et son nouveau-né (3), est mis à mal par l'impossibilité du contact corporel, en particulier lors de l'allaitement. Le nouveau-né est, par ailleurs, fréquemment candidat à subir des interventions chirurgicales à cœur ouvert et/ou percutanées, parfois répétées, en début de vie. Dans de nombreux cas, d'autres interventions seront nécessaires tout au long de la vie mais particulièrement dans la petite enfance. Lorsqu'il existe des malformations extra-cardiaques et/ou une anomalie génétique, la prise en charge globale de l'enfant, incluant les aspects psycho-sociaux, doit nécessairement être multi-disciplinaire (4). La précarité psycho-socio-économique reste un facteur négatif qui péjore le développement d'un enfant porteur de pathologie cardiaque lourde. Cette précarité a un impact à court terme, mais également sur le long terme, et influence le pro-

(1) Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Génétique humaine, CHU Liège, Belgique.

nostic médical, le développement personnel et la réussite économique. Il est important de rappeler que la prise en charge d'un enfant présentant une cardiopathie congénitale sévère a pour but, au-delà de sa survie, de lui offrir une bonne qualité de vie avec une intégration sociale et professionnelle en rapport avec ses capacités physiques et intellectuelles (5-7).

CAS CLINIQUE

Nous présentons le cas d'une fillette actuellement âgée de 4 ans chez qui le diagnostic de cardiopathie de type ventricule droit à double issue (VDDI), avec communication interventriculaire et sténose infundibulaire et valvulaire pulmonaire, est posé à l'échographie fœtale systématique à 22 semaines d'âge gestationnel.

Ses antécédents familiaux sont marqués par la présence d'un syndrome de Noonan chez la sœur aînée, diagnostiqué sur base de la clinique associant phénotype caractéristique de syndrome de Noonan (épicanthus, base du nez large, fentes palpébrales anti-mongoloïdes, lèvres épaisses, taches achromatiques disséminées) et une sténose valvulaire pulmonaire. Deux demi-sœurs d'un père différent sont en bonne santé.

La mère de l'enfant a également un antécédent de deux fausses couches tardives de fœtus atteints d'hydrops et d'hygroma coli. Elle a, elle-même, un antécédent de communication interventriculaire de fermeture spontanée dans la petite enfance et a présenté des difficultés

d'apprentissage. Sur le plan de son phénotype, on relève des oreilles implantées de façon légèrement basse.

Une amniocentèse est réalisée. Le caryotype moléculaire est normal. La grossesse est poursuivie jusqu'à 34 semaines d'aménorrhée et 5 jours. Une césarienne en urgence doit être réalisée pour altération du rythme cardiaque fœtal.

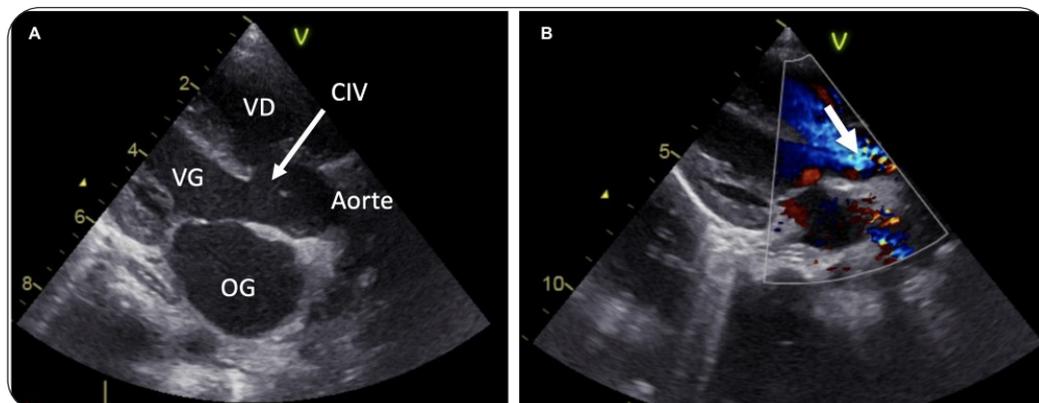
L'adaptation néonatale est marquée par un score d'Appgar de 4/7/10. Le nouveau-né de sexe féminin est eutrophique, avec un poids de naissance de 2,885 kg, une taille de 47 cm et un périmètre crânien de 34 cm. L'enfant présente des oreilles basses implantées, des taches café au lait et des plis palmaires profonds compatibles avec le syndrome de Noonan.

L'analyse d'un panel de gènes associés aux rasopathies est demandé et celui-ci identifie un variant de classe 4 (probablement pathogène) du gène LZTR1 (NM_006767.3 : c.742G>A (p.Gly248Arg)), à l'état hétérozygote. Ce variant est également retrouvé chez la sœur aînée et chez la mère, confirmant le diagnostic de syndrome de Noonan d'un point de vue moléculaire.

Sur le plan cardiologique, on confirme la présence d'un ventricule droit à double issue avec communication interventriculaire, malposition aortique, sténose infundibulaire et valvulaire pulmonaire sévères, foramen ovale perméable et canal artériel perméable.

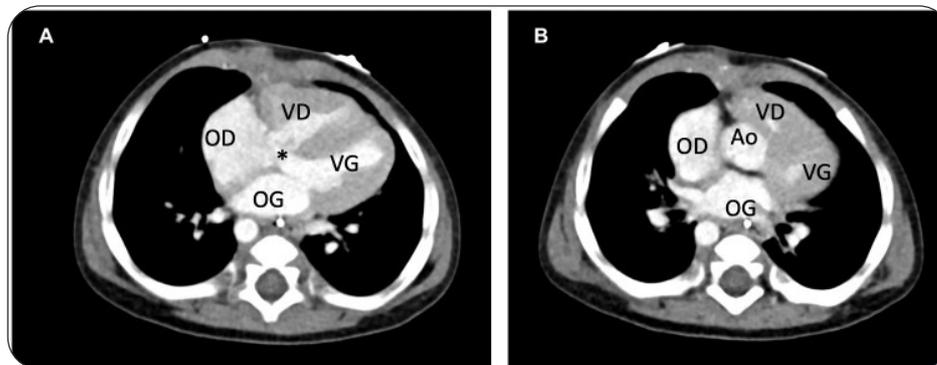
L'enfant est transférée aux soins intensifs néonataux où une perfusion de prostaglandine E1 est mise en route de façon transitoire préjugant d'une circulation ducto-dépendante.

Figure 1. Échocardiographie bidimensionnelle vue long axe (A) et en étude Doppler couleur (B)



L'aorte est antéro-dextro-positionnée et chevauche la communication interventriculaire (A). Le shunt est droit-gauche à l'étage ventriculaire (la flèche montre le ventricule droite se vidant dans l'aorte) (B). OG: oreillette gauche; VG: ventricule gauche; VD: ventricule droit; CIV: communication interventriculaire.

Figure 2. Angio-CT-scanner thoracique du cœur



Coupes transversales montrant la large communication interventriculaire (A) et dans une coupe plus céphalique l'émergence de l'aorte (B). OD: oreillette droite; VD: ventricule droit; OG: oreillette gauche; VG: ventricule gauche; VD: ventricule droit; *: communication interventriculaire; Ao: aorte.

Durant le séjour en néonatalogie d'une durée de 2 semaines, on assiste à la séparation parentale avec abandon des responsabilités paternelles. Les aînées séjourneront en internat afin de permettre à la maman d'être présente, tant que faire se peut, auprès de son nouveau-né.

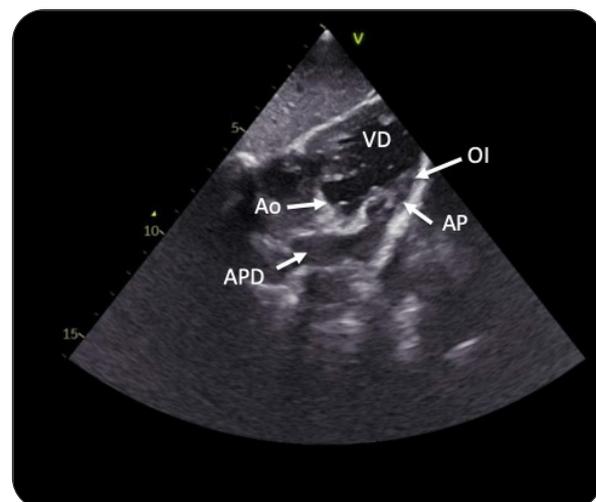
Dans le décours de la 3^{ème} semaine de vie, un traitement par β -bloquant est introduit (propranolol 2 mg/kg/j) en raison de la majoration de la sténose infundibulaire dynamique conduisant à des malaises («spells») hypoxiques. Leur persistance obligera à mettre en place en urgence une anastomose de Blalock-Tausig modifiée de 3,5 mm de diamètre entre l'aorte ascendante et l'artère pulmonaire droite. L'anastomose devra être échangée contre une plus large (5 mm) à l'âge de 9 mois en raison d'une hypoxémie se majorant.

L'évolution ultérieure sera marquée par la persistance des difficultés alimentaires liées à des troubles de l'oralité avec reflux gastro-œsophagien nécessitant de multiples hospitalisations pour stagnation pondérale et gavage par sonde naso-gastrique. Les difficultés alimentaires sont exacerbées par de nombreux épisodes infectieux et la présence limitée de la mère pendant les hospitalisations. Ceci est expliqué par la distance importante entre l'hôpital et le domicile, l'absence de moyen propre de locomotion, la charge quotidienne des 4 autres enfants de la fratrie et une nouvelle grossesse. Malgré les troubles de l'oralité et l'alimentation sélective, l'enfant a une croissance staturo-pondérale satisfaisante et suivant les courbes ajustées pour les patients avec syndrome de Noonan. Le développement neurologique est bon, sans retard de développement significatif, mais nécessitant un suivi neurologique annuel.

À l'âge de 4 ans, la patiente bénéficiera d'une cure complète de sa cardiopathie à cœur ouvert avec fermeture de la communication interventriculaire en restituant la continuité ventricule gauche-aorte, excision des muscles hypertrophiés de l'infundibulum pulmonaire et valvuloplastie pulmonaire et obturation de l'anastomose aorto-pulmonaire.

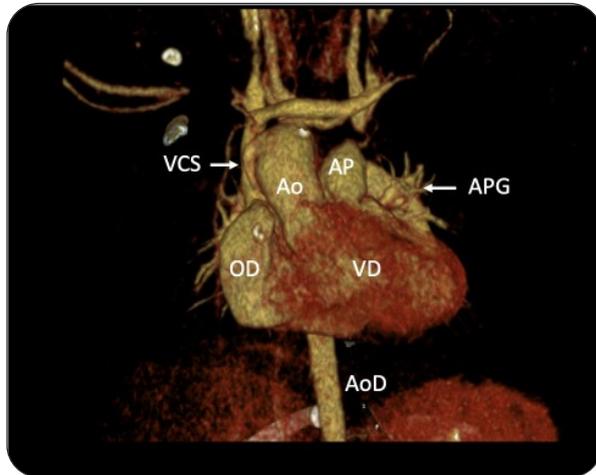
Les suites postopératoires sont simples. Le traitement actuel consiste exclusivement en un soutien à la psychomotricité.

Figure 3. Échocardiographie bi-dimensionnelle, vue sous-xyphoïdienne.



L'aorte et l'artère pulmonaire émergent côte à côte du ventricule droit. Il existe une obstruction significative de l'infundibulum pulmonaire, la valve pulmonaire est de petit calibre et épaissie. L'artère pulmonaire droite est de bon calibre. Ao: aorte; VD: ventricule droit; OI: obstruction de l'infundibulum pulmonaire; AP: artère pulmonaire; APD: artère pulmonaire droite.

Figure 4. Angio-CT-scanner thoracique du cœur et des grands vaisseaux, reconstruction 3D. Vue antérieure



L'aorte ascendante est mal positionnée, en avant et à droite. Le tronc de l'artère pulmonaire est de petit calibre, l'artère pulmonaire gauche est bien développée. VCS: veine cave supérieure; OD: oreillette droite; VD: ventricule droit; Ao: aorte ascendante; AoD: aorte descendante; AP: tronc de l'artère pulmonaire; APG: artère pulmonaire gauche.

Les images d'échographie cardiaque et d'angio-CT-scanner thoracique réalisés chez l'enfant sont présentées dans les Figures 1 à 4. La Figure 5 schématise la ligne du temps de la fillette de la naissance à l'âge de 4 ans et met en avant les nombreuses hospitalisations et leur indication principale.

DISCUSSION

LE SYNDROME DE NOONAN

Une cause génétique est identifiée chez 70-80 % des enfants avec un diagnostic clinique de syndrome de Noonan. Différents gènes sont impliqués: PTPN11 (12q24.13) dans 50 % des cas, SOS1 (2p22.1) dans 10-15 % et, plus rarement, RIT1 (1q22) et LZTR1 (22q11.21) (8). Ces gènes interviennent dans la voie de signalisation RAS/MAPK.

Le syndrome de Noonan est caractérisé par un retard staturo-pondéral post-natal, des difficultés alimentaires dans la petite enfance (9), des cardiopathies congénitales (sténose pulmonaire, cardiomyopathie hypertrophique), des déformations squelettiques (pectus excavatum ou carinatum, scoliose), des troubles de la coagulation et des anomalies cutanées (hyperkératose et anomalies de pigmentation). Le visage de ces patients peut présenter des traits particuliers

(visage triangulaire, oreilles basses implantées). Des difficultés d'apprentissage sont également souvent présentes avec, parfois, une déficience intellectuelle. L'expressivité est variable même au sein d'une même famille. Ce syndrome est également associé à un risque accru (4 %) de tumeurs pédiatriques bénignes ou non. Un suivi pluridisciplinaire est donc nécessaire tout au long de la vie du patient (10).

Il faut noter que bien que le syndrome de Noonan soit généralement de transmission autosomale dominante, le cas de la mutation du gène LZTR1 est une exception puisqu'elle a été associée à des transmissions autosomales dominantes dans certaines familles et récessives dans d'autres (11). Un mécanisme pathogène différent a été suggéré avec un effet dominant négatif des variants faux-sens, dans les transmissions dominantes, et la combinaison d'un variant avec effet perte de fonction et d'un variant hypomorphe dans les transmissions récessives. Le variant c.742G>A (p.Gly248Arg) a été rapporté plusieurs fois dans la littérature et est associé à un mode de transmission autosomal dominant (8,12,13).

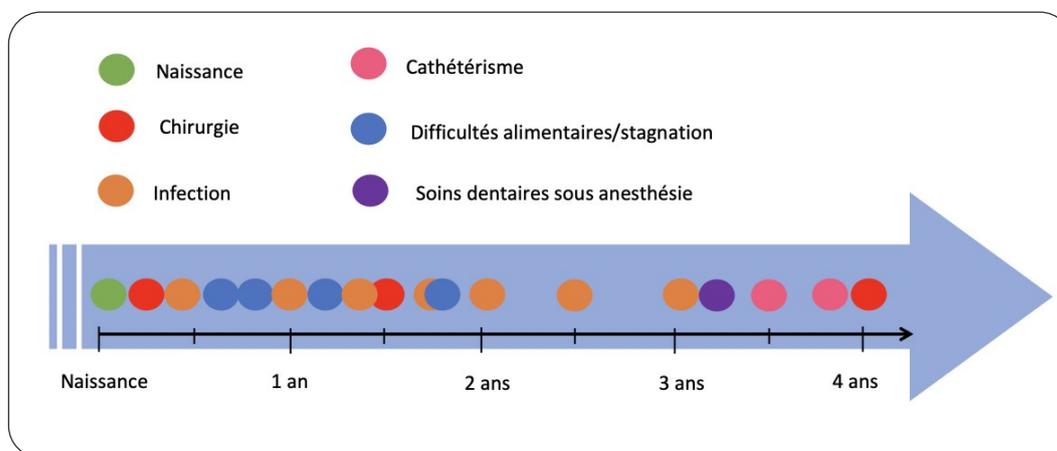
Le gène LZTR1, en présence d'un variant hétérozygote perte de fonction, a également été associé à des formes héréditaires de schwannomatose. Les patients avec syndrome de Noonan et mutation LZTR1 pourraient présenter un faible risque de schwannome mais l'importance de ce risque n'est pas clairement définie (14). Un examen neurologique avec IRM cérébrale et médullaire est nécessaire en cas de symptômes possiblement évocateurs d'un schwannome (douleurs récurrentes, paralysies, paresthésies, perte d'audition ou troubles d'équilibre)

LES CARDIOPATHIES DE TYPE VDDI

Les cardiopathies de type VDDI résultent d'une anomalie cono-troncale lors de la cardiogenèse, l'artère pulmonaire et l'aorte émergeant, de manière prédominante ou complète, du ventricule droit avec position normale ou non des gros vaisseaux. Un spectre large de malformations structurelles cardiaques peut y être associé.

Sur le plan hémodynamique, un VDDI sans sténose pulmonaire se comporte comme une communication interventriculaire large, avec hyperdébit pulmonaire. Au contraire, dans le cas de notre patiente, la présence d'une sténose infundibulaire et valvulaire pulmonaire conduit à une situation telle qu'on la rencontre dans la tétralogie de Fallot avec hypodébit pulmonaire

Figure 5. Ligne du temps résumant les nombreuses hospitalisations de l'enfant depuis la naissance jusqu'à l'âge de 4 ans



et risque de spasme infundibulaire conduisant aux «spells» hypoxiques.

Ces accès hypoxiques mettent l'enfant en danger vital et doivent être traités rapidement par remplissage intraveineux, morphine et β -bloquants (15). Les β -bloquants seront poursuivis jusqu'à l'intervention chirurgicale. Celle-ci consistera soit en une palliation par mise en place d'une anastomose aorto-pulmonaire assurant la perfusion pulmonaire et ce, dès la période néonatale, soit en la cure complète sous circulation extra-corporelle qui sera proposée avant l'âge de 6 mois, en fonction de la complexité des lésions anatomiques (16,17).

L'intervention chirurgicale réalisée à cœur ouvert chez le nourrisson et le jeune enfant est à l'origine de déficits neuro-cognitifs d'origine multifactorielle, aggravant le pronostic neurologique des patients syndromiques (7,18,19).

PRONOSTIC DES PATIENTS AVEC CARDIOPATHIE COMPLEXE

Tout patient porteur d'une cardiopathie complexe présente un risque de morbi-mortalité majoré par rapport à la population dite normale du même âge. La mortalité a été réduite (4-11 %) dans les deux premières années de vie grâce aux avancées dans le diagnostic prénatal, dans les prises en charges médicales, chirurgicales et de soins intensifs (20).

Les études internationales montrent qu'un enfant avec VDDI et sténose pulmonaire a une chance de survie de 80 % à 60 ans, dépendant de la complexité des lésions, avec nécessité de ré-interventions de 6 % (21).

Dans la population des enfants avec cardiopathie congénitale complexe, les troubles

neuro-développementaux sont fréquents. Ils sont soit d'étiologie génétique, soit la conséquence de l'instabilité hémodynamique liée à la pathologie et/ou aux traitements. Par ailleurs, les troubles de l'attention ont une prévalence 3 à 4 fois plus élevée et, durant l'adolescence, les problèmes de santé mentale sont plus nombreux que dans la population saine sur le plan cardiaque. Aujourd'hui, 85 % des enfants avec cardiopathie congénitale complexe atteignent l'âge adulte (22). Cette population en croissance continue nécessite une prise en charge spécifique qui dépend des lésions séquellaires. Nombreux sont ceux qui n'atteindront pas l'autonomie professionnelle et garderont un statut socio-économique plus bas que la moyenne (7).

PROBLÈMES PSYCHO-SOCIAUX ASSOCIÉS AUX CARDIOPATHIES COMPLEXES

Comme pour toute maladie chronique de l'enfance, les cardiopathies congénitales impactent la dynamique familiale de façon significative. Les problèmes psycho-sociaux qui en résultent ne doivent pas être banalisés.

L'hospitalisation d'un enfant dans un service de pédiatrie et ce, y compris dans les soins intensifs, doit permettre la présence permanente d'un ou des deux parents à ses côtés. Cette nécessité n'est malheureusement pas toujours respectée par les institutions hospitalières. Les frères et sœurs, partenaires indispensables de l'enfant malade au sein de la cellule familiale, n'ont plus qu'un contact limité avec lui durant les visites en salle d'hospitalisation et sont le plus fréquemment confiés aux grands-parents pendant les périodes critiques. Ceci génère un sentiment général d'abandon tant chez l'enfant

malade dont les parents ne sont pas autorisés à l'accompagner de façon ininterrompue que chez ses frères et sœurs mis à l'écart, comme cela a été le cas dans la famille de notre patiente. Les déficits intellectuels éventuels de l'enfant et aussi du parent aggravent bien entendu ce sentiment du fait de l'incompréhension des règlements imposés (23). Actuellement, il n'existe pas de structure institutionnelle permettant de maintenir la cellule familiale autour de l'enfant avec cardiopathie congénitale durant son hospitalisation.

CARDIOPATHIE CONGÉNITALE COMPLEXE ET QUALITÉ DE VIE

Le concept de qualité de vie du patient atteint de cardiopathie congénitale complexe est central, d'autant que, comme dit plus haut, les progrès médicaux et chirurgicaux ont permis une nette amélioration de la survie de ces patients pour lesquels les seules variables caractérisant la morbi-mortalité (taux de mortalité, complications opératoires, lésions séquellaires, durée d'hospitalisation) ne sont plus adéquates à l'évaluation du résultat du projet thérapeutique. La qualité de vie doit être évoquée dès le diagnostic prénatal car elle est au centre du questionnement des parents et motivera la poursuite ou non de la grossesse.

La qualité de vie est un concept multi-dimensionnel, complexe et subjectif. Elle est décrite par l'Organisation Mondiale de la Santé comme un concept très largement influencé par la santé physique de l'individu, son état psychologique, ses relations sociales, son niveau d'autonomie ainsi que sa relation aux facteurs essentiels de l'environnement (24). Cette évaluation, qui varie selon l'âge du patient, est moins aisée à établir chez l'enfant que chez l'adulte et n'est, actuellement, supportée par aucun consensus ou questionnaire spécifique (25). Des études récentes abordent néanmoins ce problème important et montrent que chez l'enfant avec cardiopathie congénitale complexe, la qualité de vie est estimée comme bonne à très bonne par les patients. La présence d'une maladie génétique associée diminuera parfois de manière significative la qualité de vie (26).

Il est recommandé d'aborder la question de la qualité de vie du patient de façon répétée, de préférence dès la période fœtale et au moment des périodes charnières de sa vie. Les aspects liés à la sexualité, à la fondation d'une famille et, en particulier, la possibilité de mener à bien une grossesse sans complications pour la mère et le fœtus, à la pratique des activités sportives et à l'orientation professionnelle sont des ques-

tions auxquelles des réponses claires aideront, *in fine*, à accompagner le patient de façon adéquate et à optimiser sa qualité de vie.

IMPLICATIONS CLINIQUES

Le cas que nous présentons illustre la nécessité d'une prise en charge complexe et multidisciplinaire des enfants atteints de cardiopathie congénitale associée à une affection syndromique ou génétique.

Cette prise en charge débute idéalement avant la naissance, dès le diagnostic chez le fœtus et doit inclure la programmation de la naissance dans un centre adapté, si besoin.

Au-delà des traitements médicaux et chirurgicaux nécessaires à la survie de l'enfant, les aspects psycho-sociaux visant à conserver un lien fort entre l'enfant malade et sa famille et une qualité de vie adéquate du patient doivent être abordés et des aides concrètes, précocement et durablement, doivent être apportées.

La prise en charge globale du patient et de sa famille doit se faire en collaboration avec les différents intervenants et doit avoir pour objectif une qualité de vie optimale.

CONCLUSION

Les cardiopathies congénitales sont les malformations humaines les plus fréquentes. Les patients qui en sont porteurs bénéficient aujourd'hui de traitements médicaux et chirurgicaux qui permettent leur survie dans la grande majorité des cas. Lorsqu'elles sont associées à des anomalies génétiques ou syndromiques avec lésions extracardiaques, les cardiopathies complexes nécessitent une prise en charge multi-disciplinaire tout au long de la vie.

À côté des aspects médicaux, les difficultés psycho-socio-économiques rencontrées par ces patients et leur famille ne peuvent être ignorées et doivent être abordées de façon précoce et efficace afin de leur assurer la meilleure qualité de vie possible.

BIBLIOGRAPHIE

1. Robert-Gnansia E, Francannet C, Bozio A, Bouvagnet P. Épidémiologie, étiologie et génétique des cardiopathies congénitales. *EMC - Cardiol-Angéiologie* 2004;1:140-60.
2. Seghaye MC. Management of children with congenital heart defect: state of the art and future prospects. *Future Cardiol* 2017;13:65-79.

3. Tesson S, Butow PN, Marshall K, et al. Parent-child bonding and attachment during pregnancy and early childhood following congenital heart disease diagnosis. *Health Psychol Rev* 2022;**16**:378-411.
4. Pinto NM, Waitzman N, Nelson R, et al. Early childhood inpatient costs of critical congenital heart disease. *J Pediatr* 2018;**203**:371-379.e7.
5. Bertoletti J, Marx GC, Hattge Júnior SP, Pellanda LC. Quality of life and congenital heart disease in childhood and adolescence. *Arq Bras Cardiol* 2014;**102**:192-8.
6. Garcia Guerra G, Robertson CMT, Alton GY, et al. Quality of life 4 years after complex heart surgery in infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;**145**:482-488.e2.
7. Ringle ML, Wernovsky G. Functional, quality of life, and neurodevelopmental outcomes after congenital cardiac surgery. *Semin Perinatol* 2016;**40**:556-70.
8. Chinton J, Huckstadt V, Mucciolo M, et al. Providing more evidence on LZTR1 variants in Noonan syndrome patients. *Am J Med Genet A* 2020;**182**:409-14.
9. Medoff-Cooper B, Ravishankar C. Nutrition and growth in congenital heart disease: a challenge in children. *Curr Opin Cardiol* 2013;**28**:122-9.
10. Breilyn MS, Mehta L. Clinical manifestations of Noonan syndrome and related disorders. *Pediatr Endocrinol Rev* 2019;**16**:428-34.
11. Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants. *Genet Med* 2018;**20**:1175-85.
12. Umeki I, Niihori T, Abe T, et al. Delineation of LZTR1 mutation-positive patients with Noonan syndrome and identification of LZTR1 binding to RAF1-PPP1CB complexes. *Hum Genet* 2019;**138**:21-35.
13. Yamamoto GL, Aguena M, Gos M, et al. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome. *J Med Genet* 2015;**52**:413-21.
14. Farncombe KM, Thain E, Barnett-Tapia C, et al. LZTR1 molecular genetic overlap with clinical implications for Noonan syndrome and schwannomatosis. *BMC Med Genomics* 2022;**15**:160.
15. van Roekens CN, Zuckerberg AL. Emergency management of hypercyanotic crises in Tetralogy of Fallot. *Ann Emerg Med* 1995;**25**:256-8.
16. Kleinert S, Sano T, Weintraub RG, et al. Anatomic features and surgical strategies in double-outlet right ventricle. *Circulation* 1997;**96**:1233-9.
17. Ong J, Brizard CP, d'Udekem Y, et al. Repair of atrioventricular septal defect associated with tetralogy of Fallot or double-outlet right ventricle: 30 years of experience. *Ann Thorac Surg* 2012;**94**:172-8.
18. Robson VK, Stopp C, Wypij D, et al. Longitudinal associations between neurodevelopment and psychosocial health status in patients with repaired D-transposition of the great arteries. *J Pediatr* 2019;**204**:38-45.e1.
19. Hövels-Gürich HH. Factors influencing neurodevelopment after cardiac surgery during infancy. *Front Pediatr* 2016;**4**:137.
20. Spaeth JP. Perioperative Management of DORV. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;**18**:281-9.
21. Ovaert C, Fouilloux V. Naître avec une cardiopathie congénitale en France en 2021 : quelle prise en charge pour quel pronostic ? *Perfectionnement en Pédiatrie* 2021;**4**:236-47.
22. Vitanova K, Cleuziou J, Schreiber C, et al. Long-term outcome of patients with complete atrioventricular septal defect combined with the tetralogy of Fallot: staged repair is not inferior to primary repair. *Ann Thorac Surg* 2017;**103**:876-80.
23. Almesned S, Al-Akhfash A, Al Mesned A. Social impact on families of children with complex congenital heart disease. *Ann Saudi Med* 2013;**33**:140-3.
24. WHO Quality of Life Assessment Group. *World Health Forum* 1996;**17**:354-6.
25. Hövels-Gürich HH, Lebherz C, Korte B, et al. Socio-demographic parameters and non-cardiac comorbidity related to self-perceived quality of life in young adults after neonatal arterial switch operation for transposition of the great arteries. *Heart Vessels* 2022 doi: 10.1007/s00380-022-02188-8.
26. Binder G, Grathwol S, von Loeper K, et al. Health and quality of life in adults with Noonan syndrome. *J Pediatr* 2012;**161**:501-505.e1.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Prof. Seghaye M-C, Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.
Email : mcseghaye@chuliege.be