

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-214

THÈSE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

PÉDIATRIE

par

Mélanie GRASSWILL

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2021

**IMPACT DU DIAGNOSTIC ANTÉNATAL SUR LE DEVENIR DES PATIENTS
PORTEURS D'UNE DOUBLE DISCORDANCE - ANALYSE AU SEIN DE LA
COHORTE DISCO**

Président : Monsieur le Professeur Alban-Elouen BARUTEAU

Directrice de thèse : Docteur Solène PRIGENT

Remerciements

Merci aux membres de mon jury,

Au Pr Alban Baruteau, pour m'avoir confié ce travail et pour l'avoir encadré. Merci également pour son soutien et sa confiance tout au long de mon parcours. Je me réjouis de continuer à travailler avec toute l'équipe de cardiopédiatrie nantaise !

Au Dr Solène Prigent, pour sa direction éclairée de sa propre expérience, son temps passé à la relecture attentive de ce travail, et pour m'avoir indiqué le recul nécessaire à son élaboration.

Au Pr Cyril Flamant, pour sa bienveillance et son encadrement lors de mon passage dans son service. J'en profite pour remercier également toutes les équipes médicales et paramédicales du service de réanimation pédiatrique et néonatale du CHU de Nantes, au sein desquelles j'ai beaucoup apprécié travailler.

Au Pr Pascal Amedro, dont j'admire le travail et qui me fait l'honneur de venir assister à cette thèse. Merci également pour ses cours dynamiques et passionnants dispensés à l'occasion du DIU de cardiopédiatrie.

Au Dr Bruno Lefort, pour avoir accepté d'être membre de mon jury et de lui apporter son expertise.

Au Dr Bénédicte Romefort, pour juger ce travail et le confronter à son expérience de cardiopédiatre fœtaliste.

Merci également,

Aux Pr Alban Baruteau, Dr Bénédicte Romefort, Nadir Benbrik et Solène Prigent pour leur disponibilité et leurs enseignements lors de mes 6 mois passés dans le service, alors que vous étiez déjà très sollicités ! Depuis l'équipe s'est bien agrandie, et j'ai hâte de poursuivre mon apprentissage auprès de vous tous.

Aux Dr Bertrand Stos et Daniela Laux, pour leur accueil au sein de leur cabinet cet été 2017 où je suis tombée amoureuse de la cardiologie pédiatrique et congénitale ! Merci tout particulièrement pour leurs enseignements sur la cardiologie fœtale. Ils m'ont donné l'envie et la motivation de me lancer dans cette belle spécialité.

Au Pr Lucile Houyel, pour sa gentillesse et son accessibilité, pour le partage de sa science en embryologie, ce domaine qui me passionne tant. Un grand merci également pour ce cours sur la double discordance !

Au Dr Fanny Bajolle, dont la rigueur et l'humanité ont marqué mon esprit pour longtemps.

Merci à tous les soignants qui ont encadré chacun de mes semestres, sans oublier mes débuts en cardiologie « adulte ». Grâce à vous, j'ai acquis compétences et confiance.

À mes patients, des plus petits aux plus grands, ainsi qu'à leurs parents. Ils m'ont fait grandir en expérience et en empathie.

À mes co-internes, pour ces bons moments partagés à l'hôpital et hors de ses murs.

À Matilde Karakachoff, avec qui nous avons réalisé les statistiques de ce travail, pour ses analyses et sa disponibilité.

Un clin d'œil à Jean et Anne-Laure, pour leurs cours accélérés sur Excel et ses tableaux croisés dynamiques, ils m'ont permis d'avoir un aperçu rapide et efficace de ma base de données.

Et enfin,

Merci à mes amis, nous mériterions de nous voir davantage !

À ma famille, mes parents et mes deux sœurs, depuis toujours. Une pensée toute particulière pour Eléna, qui rejoint également la belle région nantaise dans quelques jours pour y débiter son internat !

À mon Jérôme, pour tout. Et en ce qui concerne ce travail, merci pour son soutien, son aide et ses conseils précieux.

Et puis comme cela ne fait pas très sérieux de remercier son chat, je m'arrêterai là !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	6
RAPPELS SUR LA DOUBLE DISCORDANCE.....	8
I. EPIDEMIOLOGIE.....	8
II. ETIOLOGIE.....	8
1. <i>Facteurs environnementaux.....</i>	<i>8</i>
2. <i>Facteurs génétiques.....</i>	<i>8</i>
III. EMBRYOLOGIE	9
IV. ANATOMIE DES DOUBLES DISCORDANCES	11
1. <i>Double discordance</i>	<i>11</i>
2. <i>Anatomie des ventricules.....</i>	<i>12</i>
3. <i>Anatomie des voies d'éjection</i>	<i>12</i>
4. <i>Anatomie des voies de conduction</i>	<i>13</i>
V. LESIONS ASSOCIEES	14
VI. TROUBLES DE CONDUCTION ASSOCIES	15
VII. CONSEQUENCES HEMODYNAMIQUES ET HISTOIRE NATURELLE.....	15
VIII. DIAGNOSTIC POST NATAL.....	17
1. <i>Présentation clinique.....</i>	<i>17</i>
2. <i>Indices paracliniques.....</i>	<i>17</i>
IX. PRISE EN CHARGE	19
X. DIAGNOSTIC ANTENATAL	21
1. <i>Généralités sur le diagnostic anténatal.....</i>	<i>21</i>
2. <i>Diagnostic anténatal des doubles discordances</i>	<i>22</i>
OBJECTIF DE L'ETUDE.....	24
ETUDE DISCO	24
I. CONSTITUTION DE LA BASE DE DONNEES DISCO	24
1. <i>Design de l'étude DISCO.....</i>	<i>24</i>
2. <i>Recueil des données.....</i>	<i>25</i>
II. METHODOLOGIE DU TRAVAIL DE THESE	27
III. ANALYSES STATISTIQUES	27
ARTICLE	29
PERSPECTIVES.....	66
ANNEXES.....	69
REFERENCES.....	70

Abréviations :

AV : Atrio-Ventriculaire

BAV : Bloc Atrio-Ventriculaire

CC : Cardiopathie Congénitale

CIV : Communication InterVentriculaire

DAN : Diagnostic Anténatal

DD : Double discordance

DPN : Diagnostic Postnatal

ECG : Électrocardiogramme

OD : Oreillette Droite

OG : Oreillette Gauche

TGV : Transposition des Gros Vaisseaux

VD : Ventricule Droit

VG : Ventricule Gauche

INTRODUCTION

Les malformations cardiaques congénitales correspondent aux anomalies congénitales majeures les plus fréquentes, comptant pour près d'un tiers d'entre elles (1). Elles représentent environ 9 cas pour 1000 naissances vivantes (2,3).

Elles sont également la première cause de mortalité en lien avec les malformations congénitales, avec environ 6,4% de létalité jusqu'à la première année de vie (3).

Le diagnostic anténatal des cardiopathies congénitales a vu le jour en France au milieu des années 60. Désormais individualisée comme une spécialité à part entière au sein de la cardiologie pédiatrique, la cardiologie fœtale prend une place importante dans la prise en charge des cardiopathies congénitales. Leur diagnostic anténatal revêt plusieurs enjeux, ceux de préparer les parents, de préparer la naissance, et de préparer la stratégie thérapeutique de prise en charge du futur enfant. Il a été montré que le moment du diagnostic est un facteur impactant la mortalité des cardiopathies congénitales complexes (4). Ainsi, le diagnostic anténatal permet de réduire la morbi-mortalité des cardiopathies telles que la transposition des gros vaisseaux (5) et le syndrome d'hypoplasie du cœur gauche (6).

La double discordance est une cardiopathie congénitale complexe, rare, et hétérogène. Elle est également désignée par le terme de transposition congénitalement corrigée des gros vaisseaux (ccTGA, congenitally corrected transposition of the great arteries). Elle se définit, comme son nom l'indique, par une discordance à la fois atrio-ventriculaire et ventriculo-artérielle, que le Baron Rokitansky a été le premier à décrire dans son atlas en 1875. Dans la double discordance, le drainage du sang veineux systémique se fait bien dans l'oreillette droite, mais celle-ci est connectée au ventricule gauche, qui est lui-même en continuité avec l'artère pulmonaire. En miroir, le sang veineux pulmonaire arrive dans l'oreillette gauche, reliée au ventricule droit, duquel part l'aorte. Ainsi, l'anomalie anatomique est corrigée sur le plan physiologique : le sang désoxygéné est dirigé vers la circulation pulmonaire, et le sang oxygéné vers la circulation systémique. Cela explique que cette cardiopathie complexe puisse rester asymptomatique et donc méconnue pendant plusieurs décennies. Cependant, le ventricule droit se trouve en position systémique, et ceci est à l'origine de conséquences

hémodynamiques non négligeables, notamment à long terme, en raison des propriétés spécifiques de chaque ventricule. De plus, la double discordance est rarement une malformation isolée, et une circulation potentiellement « physiologique » est souvent compromise par la présence d'une ou plusieurs anomalies intracardiaques associées.

Il existe actuellement dans la littérature très peu de données sur le diagnostic anténatal des doubles discordances, et notamment son impact potentiel sur le devenir de ces patients. Seule une publication a comparé le pronostic des patients dont la double discordance avait été diagnostiquée en période fœtale par rapport aux autres, et aucun effet statistiquement significatif sur la survie globale ou sans intervention n'a pu être mis en évidence. Bien que cette étude rassemblait l'expérience de 2 centres de référence nord-américains (Boston et Toronto), l'analyse de leurs données a été limitée par le faible effectif de leur échantillon, avec seulement 16 diagnostics anténataux et 26 diagnostics postnataux (7).

L'impact du diagnostic anténatal des doubles discordances sur le pronostic des patients reste donc incertain et à ce jour mal documenté, principalement en raison de la faible prévalence de cette cardiopathie et de la difficulté à la détecter en période fœtale. Compte tenu des complications évolutives de cette cardiopathie, nous avons émis l'hypothèse que le diagnostic anténatal des doubles discordances améliore leur pronostic, car il permet une surveillance et, si besoin, une prise en charge plus précoce qu'en cas de diagnostic postnatal. Nous avons étudié cette hypothèse au sein d'une grande série de patients, multicentrique internationale, d'inclusion rétrospective.

Le groupe des doubles discordances comprend des cardiopathies très hétérogènes, allant des formes isolées aux formes confinant au ventricule unique. Ceci retentit très fortement sur leurs possibilités de prise en charge thérapeutique et constitue un impact pronostique majeur, à tel point que toutes ces formes sont difficilement comparables. Nous avons donc choisi de n'inclure dans ce travail que les doubles discordances isolées ou bien associées à des anomalies mineures (CIA, CIV, sténose pulmonaire, anomalies des retours veineux ou encore des troncs artériels).

RAPPELS SUR LA DOUBLE DISCORDANCE

I. Epidémiologie

Les doubles discordances représentent $< 0,5\%$ de toutes les cardiopathies congénitales (8,9), et de l'ordre de 0,02 pour 1000 naissances vivantes (10). A noter que cette prévalence est probablement sous-estimée, en raison d'un nombre de cas asymptomatiques non négligeables au sein de cette cardiopathie dont la présentation clinique est très hétérogène.

Elles sont associées à des anomalies extracardiaques dans environ 15% des cas (11-14).

II. Etiologie

1. Facteurs environnementaux

En plus des facteurs de risque connus de survenue des cardiopathies congénitales tels que le diabète ou la phénylcétonurie (15), plusieurs analyses notent également un risque accru de double discordance au sein des grossesses gémellaires (16,17). C'est le cas des cardiopathies congénitales de manière générale mais cela pourrait être particulièrement vrai dans les anomalies de la latéralité (17).

2. Facteurs génétiques

Les doubles discordances sont très rarement reliées à des anomalies génétiques (11-13,18), et cette malformation est le plus souvent rapportée comme étant une cardiopathie sporadique. Cependant plusieurs études ont mis en évidence une récurrence dans les familles où certains membres étaient porteurs d'une cardiopathie congénitale (17,19). Ce sur-risque de survenue d'une double discordance est particulièrement marqué en cas d'antécédent familial de transposition des gros vaisseaux, et inversement, suggérant l'existence d'un substrat génétique commun à ces deux anomalies de la latéralité. Ainsi une étude de 2005 relève un risque de CC de 5,2% parmi la fratrie d'un sujet porteur d'une double discordance, et un risque de TGV de

2,6% parmi cette même fratrie (17). Les différentes observations seraient en faveur d'une transmission sur un mode autosomique récessif à expression phénotypique variable, et les gènes impliqués seraient notamment ZIC3, CFC1 (CRYPTIC) et Pitx2.

III. Embryologie

Le cœur est le premier organe fonctionnel de l'embryon, il commence à battre dès la 2^e semaine de grossesse. Son développement débute ainsi du stade de la plaque cardiogénique à la 2^e semaine de grossesse, et s'achève avec la formation des coronaires à la 8^e semaine de vie intra-utérine. L'embryologie cardiaque comprend 3 étapes essentielles que sont successivement la loop (ou boucle cardiaque), la convergence, et le wedging (ou encastrement).

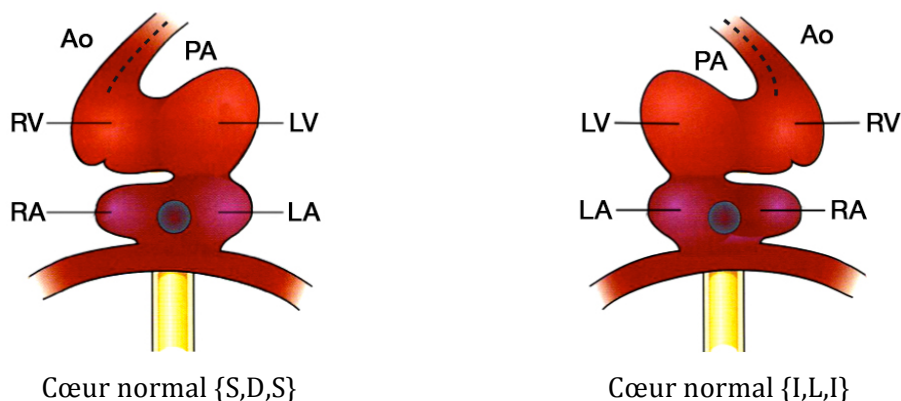
La loop survient au 23^e jour de grossesse, et correspond à la première manifestation de la latéralisation droite-gauche chez l'embryon. Normalement il s'agit d'une D-loop, c'est-à-dire que, sous l'action de cils vibratiles, le tube cardiaque primitif jusque là rectiligne se déforme en créant une convexité droite au niveau du ventricule primitif. Dans cette configuration le futur ventricule de morphologie droite sera en position antéro-droite, tandis que le futur ventricule de morphologie gauche se situera en position postéro-gauche. Entre les 44^e et 50^e jours de grossesse, c'est l'étape du wedging, qui correspond à la formation des voies d'éjection. A ce stade, la portion de septum qui sépare les futures voies d'éjection dans leur partie proximale, appelé septum conal, effectue une rotation pour venir s'encaster en haut du septum interventriculaire, entre les 2 branches du Y de la bande septale. La valve aortique est entraînée par cette rotation jusqu'à se positionner au-dessus du ventricule gauche, entre les valves atrio-ventriculaires. La valve pulmonaire reste quant à elle au-dessus du ventricule droit.

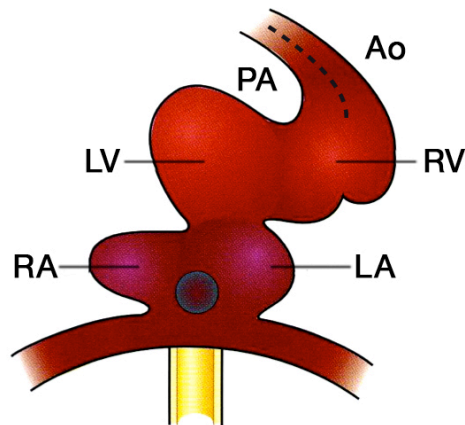
Dans la double discordance il existe une double erreur de latéralisation droite-gauche survenant à ces 2 étapes. L'anomalie fondamentale de morphogénèse cardiaque menant à la double discordance correspond à une anomalie de la loop, et s'intègre donc dans les anomalies très précoces de la latéralité. Lorsque le cœur est en situs atrial solitus, il s'agit non pas d'une D-loop mais d'une L-loop, c'est-à-dire que la convexité du tube cardiaque primitif se fait vers la gauche (à noter qu'il s'agirait bien d'une D-loop dans le cas d'une double discordance en situs inversus). Le ventricule de morphologie droite se trouve alors à gauche, et le ventricule de morphologie gauche à droite, créant la

discordance atrio-ventriculaire. Par la suite, le septum conal n'effectue pas sa rotation habituelle, les vaisseaux restent parallèles et l'aorte reste au-dessus du ventricule de morphologie droite tandis que l'artère pulmonaire est au-dessus du ventricule de morphologie gauche, à l'origine de la discordance ventriculo-artérielle (20).

Les cardiopathies complexes sont décrites selon les règles de l'analyse segmentaire (21), qui consiste à définir les rapports de chacun des 3 segments cardiaques (oreillettes, ventricules et gros vaisseaux). A noter qu'une structure est dite « droite » ou « gauche » selon ses caractéristiques anatomiques et non sa position dans le thorax. Les segments ainsi identifiés sont désignés selon leurs rapports par différentes lettres, lesquelles rassemblées ensemble forment le « cardiotype ». On définit tout d'abord le situs atrial qui peut être solitus (= S, oreillette droite à droite), inversus (= I, oreillette droite à gauche) ou ambigu (= A) ; puis le sens de la loop duquel dépend la position des ventricules, D-loop (D) ou L-loop (L) ; et enfin la position des voies d'éjection, qui peuvent être normoposées (anneau aortique en arrière de l'anneau pulmonaire, soit à sa gauche = S, soit à sa droite = I) ou malposées (anneau aortique en avant de l'anneau pulmonaire, à sa gauche = L, à sa droite = D, ou aligné dans l'axe antéropostérieur = A).

Selon les règles de l'analyse segmentaire, la double discordance en situs solitus correspond à la configuration {S,L,L} : S pour situs atrial solitus, L pour L-loop, et L pour vaisseaux malposés avec aorte à gauche de l'artère pulmonaire. En situs inversus, la double discordance correspond au miroir {I,D,D} : I pour situs atrial inversus, D pour D-loop, et D pour vaisseaux malposés avec aorte à droite de l'artère pulmonaire. Très rarement la double discordance peut correspondre au cardiotype {S,L,D}. Par définition, la double discordance ne peut admettre de situs atrial ambigu.





Double discordance {S,L,L}

Figure 2 : Schéma de l'embryologie des doubles discordances {S,L,L}, en comparaison au cœur normal (en situs solitus ou en situs inversus)

Schémas reproduits avec l'aimable accord du Pr Lucile Houyel

Ao = aorta ; PA = pulmonary artery ; RV, LV = right and left ventricle ; RA, LA = right and left atrium

IV. Anatomie des doubles discordances

1. Double discordance

Dans cette malformation, les veines caves s'abouchent à l'oreillette droite, celle-ci est connectée au ventricule gauche via une valve mitrale, qui lui-même donne l'artère pulmonaire. Du côté de la circulation systémique, les veines pulmonaires arrivent à l'oreillette gauche, qui est reliée au ventricule droit via une valve tricuspide, duquel part l'aorte.

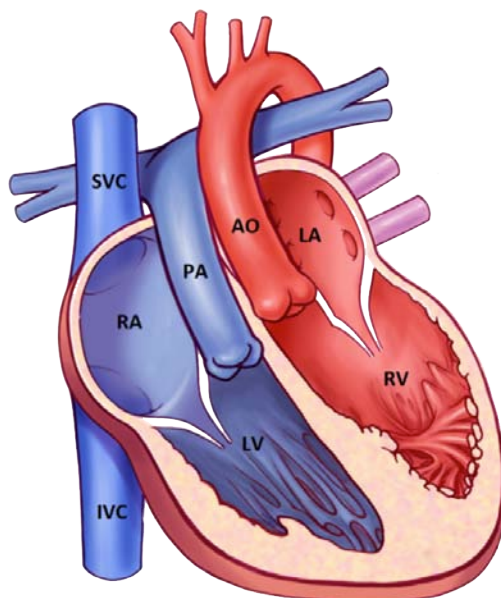


Figure 1 - Double discordance isolée - d'après Kutty et al (22)

2. Anatomie des ventricules

Dans la double discordance les ventricules sont non seulement inversés - le ventricule droit se retrouvant en position postérieur - mais ils comportent également des anomalies morphologiques intrinsèques, la L-loop n'étant pas le parfait miroir de la D-loop.

Le ventricule droit, et sa valve tricuspide, sont presque toujours malformés. Le VD est souvent hypoplasique, avec un rapprochement entre son admission et son éjection. La branche postérieure du Y de la bande septale est souvent absente.

Le ventricule gauche peut également être anormal et la présence d'anomalies mitrales n'est pas rare (fente, dysplasie, straddling). On retrouve parfois à sa paroi antéro-latérale un muscle anormal, le muscle de Moutaert, pouvant être responsable d'un obstacle à l'éjection.

La septation interventriculaire est également particulière. Le septum interventriculaire habituel se compose de 4 portions : le septum membraneux, le septum conal, le septum d'admission, et le septum trabéculé. Dans un cœur normal, le septum membraneux, du fait du décalage mitro-tricuspide, sépare le ventricule gauche du ventricule droit, mais également de l'oreillette droite. Dans les doubles discordances, en raison du malalignement des septa, le septum membraneux ne se trouve plus entre le VG et le VD, mais uniquement entre le VG - situé à droite - et l'OG (23).

Dans certains cas, il existe une disposition supéro-inférieure des 2 ventricules avec un septum interventriculaire plus ou moins horizontal (20).

A noter que les coronaires suivent leur ventricule, et qu'elles sont le plus souvent « relativement » bien positionnées.

3. Anatomie des voies d'éjection

Compte tenu des étapes de développement embryologique, l'aorte se situe dans la très grande majorité des cas en position antérieure et à gauche par rapport à l'artère

pulmonaire (configuration S,L,L). Très rarement il arrive qu'elle soit positionnée à droite (configuration S,L,D).

Du fait de la discordance ventriculo-artérielle, la valve pulmonaire vient s'encaster entre les valves atrio-ventriculaires et il existe une continuité mitro-pulmonaire. A l'inverse, il y a une discontinuité tricuspido-aortique.

4. Anatomie des voies de conduction

En raison de la discordance atrio-ventriculaire et du malalignement des septa inter-atrial et inter-ventriculaire qui en résulte, les voies de conduction ne peuvent emprunter un trajet normal, en particulier au niveau de la jonction atrio-ventriculaire.

Habituellement, le nœud atrio-ventriculaire est situé au sommet du triangle de Koch, correspondant au triangle délimité par l'orifice du sinus coronaire, le feuillet antérieur de la tricuspide, et le tendon de Todaro. De ce nœud part ensuite le faisceau de His, qui passe au niveau du septum interventriculaire membraneux avant de rejoindre le septum interventriculaire musculaire où il se divisera en 2 branches droite et gauche.

Dans la double discordance, le malalignement des septa entraîne une malposition du septum membraneux qui ne permet pas aux voies de conduction de relier le nœud atrio-ventriculaire aux ventricules. Il existe alors – en plus du nœud atrioventriculaire habituel – un deuxième nœud atrio-ventriculaire. Celui-ci est relativement plus antérieur que le nœud habituel, situé sur le versant droit du septum inter-atrial, au niveau de la jonction entre l'orifice mitral et la valve pulmonaire. Le faisceau de His qui en est issu chemine en avant puis à gauche de l'anneau pulmonaire, et descend ensuite vers les ventricules (si une CIV est présente, le faisceau poursuivra son trajet sur le bord supérieur et antérieur de la CIV). Son trajet est ainsi particulièrement allongé, et se termine en donnant sa branche de type gauche vers la droite pour rejoindre le VG, et sa branche de type droit vers la gauche pour rejoindre le VD (24).

Dans certaines configurations, le nœud AV peut toutefois rester en position normale. Il s'agit :

- des cas de DD en situs inversus : les voies de conduction partent alors du nœud AV situé en position habituelle, et cheminent postérieurement pour rejoindre les ventricules (en cas de CIV, elles passent au niveau du bord postérieur et inférieur de la CIV) (25,26). A noter que le deuxième nœud AV plus antérieur est

également présent dans cette configuration, mais qu'il ne conduit pas aux ventricules.

- et de rares cas de DD en situs solitus mais avec sténose très serrée ou atrésie pulmonaires (auquel cas cela correspond en pratique à la réunion de 2 nœuds AV par une bande de tissu cardionecteur).

Ces formes anatomiques particulières permettent un meilleur alignement des septa, et ainsi une progression plus physiologique des voies de conduction.

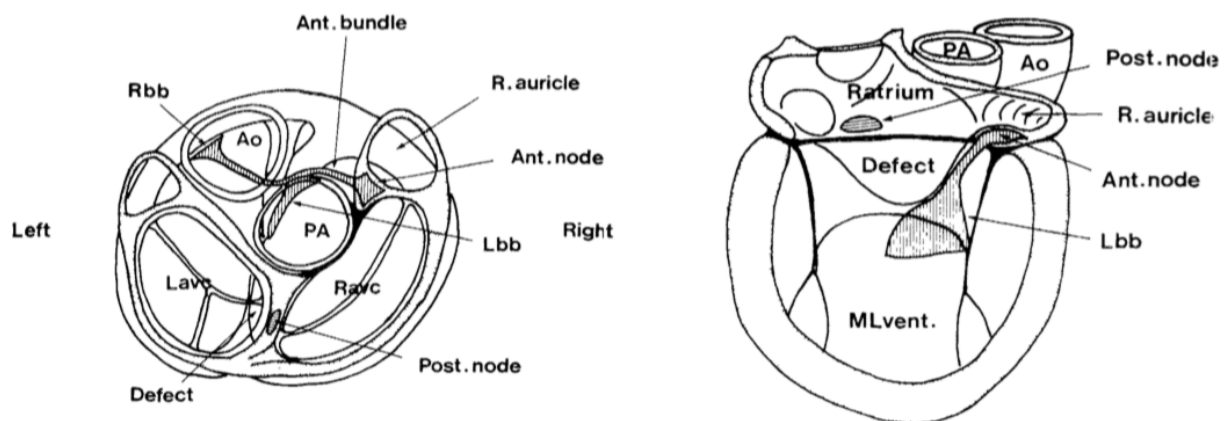


Figure 3 - Schéma des voies de conduction, d'après Anderson et al (27)

Ao = aorta, PA = pulmonary artery, ML vent = morphological left ventricle, Ravc, Lac = right and left atrioventricular canals, Rbb, Lbb = right and left bundle branches

V. Lésions associées

La majorité des doubles discordances présente des malformations cardiaques associées, puisque seulement 13 à 15% d'entre elles sont décrites comme isolées (12,18,28).

Les principales anomalies associées sont :

- Une communication interventriculaire : Il existe une CIV dans environ 75% des doubles discordances. Elle est le plus souvent large, de la voie d'éjection (23), conséquence du malalignement entre les septa interatrial et interventriculaire.
- Un obstacle à la voie d'éjection VG-AP : On retrouve une sténose ou une atrésie pulmonaires dans 40% des cas en moyenne, favorisées par l'ancrage de la valve pulmonaire entre les valves atrio-ventriculaires. La sténose pulmonaire est classiquement sous-valvulaire (29).

- Des anomalies de la valve tricuspide systémique, présentes dans 33% des cas (mais jusqu'à 90% des cas sur les séries anatomopathologiques) : hypoplasie, dysplasie, straddling, overriding et valve « ebsteinoïde » (30). Cette dernière, que l'on retrouve dans environ 15% des cas, est cependant différente de l'anomalie d'Ebstein classique. En effet, dans la DD, il s'agit juste d'un déplacement apical et d'une verticalisation de l'anneau tricuspide, sans défaut majeur de délamination des feuillets. Le feuillet antérieur peut fréquemment comporter une fente (31).
- Plus rarement, dans environ 10% des cas, on peut retrouver des obstacles sur la voie d'éjection VD - aorte (sténose aortique, coarctation, hypoplasie de l'arche) (11,12).

Par ailleurs, les doubles discordances sont associées à des anomalies d'orientation de la pointe du cœur, mésocardie ou dextrocardie, dans plus de 20% des cas (32).

VI. Troubles de conduction associés

Conséquence directe de l'anatomie anormale des voies de conduction dans la DD, la survenue de troubles de conduction est très fréquente dans cette cardiopathie. Le trajet allongé des voies de conduction atrio-ventriculaires les rend particulièrement vulnérables, que ce soit au cours de l'évolution naturelle ou suite à des interventions. Ainsi, on estime le risque de survenue d'un BAV à 2% par an (32) pour atteindre environ 30% des patients à l'âge adulte (30,33).

Comme nous l'avons détaillé plus haut, dans les DD {I,D,D}, l'anatomie des voies de conduction se rapproche de la normale et le risque de BAV est donc moins important dans ces cas. Il a également été montré que le risque de BAV est moins important en présence d'une CIV (32).

VII. Conséquences hémodynamiques et histoire naturelle

Du fait de leurs caractéristiques anatomiques propres, le ventricule droit et le ventricule gauche ne sont pas faits pour fonctionner aux mêmes régimes de pré- et post-charge.

Tout d'abord, le myocarde ventriculaire droit se compose de 2 couches de fibres myocardiques (des fibres sous endocardiques longitudinales, et des fibres superficielles circonférentielles). Le myocarde ventriculaire gauche se compose quant à lui de 3 couches de fibres myocardiques (des fibres sous endocardiques longitudinales droites, des fibres intermédiaires circonférentielles, et des fibres sous épicaudiques longitudinales gauches). La masse du ventricule droit correspond à environ un quart de celle du ventricule gauche. Ainsi, contrairement au ventricule gauche, le ventricule droit est particulièrement compliant, il s'adapte très bien à une augmentation de pré-charge, mais c'est au prix d'une diminution de ses capacités contractiles et il tolère mal une augmentation de sa post-charge.

Ensuite, le ventricule droit n'est irrigué que par une seule coronaire, ce qui peut être à l'origine d'un mismatch entre les besoins en oxygène d'un ventricule systémique et ses apports. En effet, plusieurs études (34,35) ont mis en évidence des défauts de perfusion myocardique, notamment à l'effort, chez des patients porteurs de DD par rapport aux témoins. Le ventricule droit possède également une seule branche de conduction, et cela peut avoir un impact sur son potentiel de contraction.

Enfin, la valve tricuspide est plus fragile que la valve mitrale, notamment parce qu'elle possède 3 feuillets et des attaches septales qui la rendent donc dépendante de la cinétique du septum interventriculaire. De plus il peut facilement s'installer un cercle vicieux où insuffisance tricuspide et dilatation du VD s'auto-entretiennent, menant à la dysfonction du ventricule droit systémique. Il a été démontré que la survenue d'une insuffisance tricuspide est un facteur de mauvais pronostic (36-38).

Ainsi le ventricule droit est fait pour fonctionner dans un système à basse pression, ce qui est le cas de la circulation pulmonaire, contrairement à la circulation systémique qui est un système à haute pression (les résistances vasculaires systémiques étant environ 7 fois plus importantes que les résistances pulmonaires). Dans la double discordance, le ventricule droit en position systémique est soumis à des contraintes de post-charge entraînant son hypertrophie, puis sa dilatation et finalement sa dysfonction, exposant le patient au risque d'insuffisance cardiaque précoce.

Pour toutes ces raisons, Graham et al (37) ont montré qu'à l'âge de 45 ans, 25% des patients porteurs d'une double discordance simple souffraient d'insuffisance cardiaque

(67% en cas de lésions associées), et que 32% présentaient une dysfonction de leur ventricule droit systémique (56% en cas de lésions associées).

VIII. Diagnostic post natal

1. Présentation clinique

La présentation clinique des doubles discordances est extrêmement variable, fonction essentiellement de la présence ou non d'anomalies associées.

Dans l'enfance, la DD se manifestera selon les malformations associées par des signes d'hyperdébit pulmonaire (CIV sans protection pulmonaire), une cyanose (CIV et sténose pulmonaire), voire des signes congestifs (anomalies tricuspides).

Chez l'adulte, la révélation d'une DD se fera essentiellement sur un tableau d'insuffisance cardiaque. Plusieurs cas de doubles discordances découvertes à un âge avancé et à un stade pauci- (39,40) voire asymptomatique (41) ont été décrits. Cela peut être le cas de DD isolées (42), ou bien de celles avec petite CIV ou sténose pulmonaire modérée, ou encore de celles associant une CIV large mais avec une sténose pulmonaire protectrice permettant de conserver l'équilibre entre les débits pulmonaire et systémique (38).

A tout âge peut survenir un trouble de conduction symptomatique (bradycardie, syncope).

2. Indices paracliniques

En raison de l'inversion des branches droite et gauche des voies de conduction ventriculaires, la dépolarisation septale des DD se fait de la droite vers la gauche. L'électrocardiogramme s'inscrit donc avec des ondes Q dans les dérivations précordiales droites, et en miroir il n'y a pas d'ondes Q dans les dérivations précordiales gauches - il peut ainsi être interprété à tort comme une séquelle d'infarctus. De manière non spécifique, il n'est pas rare de retrouver des signes d'hypertrophie auriculaire ou ventriculaire. Enfin l'ECG peut évidemment révéler un BAV de type 1, 2 ou 3 (22,29).

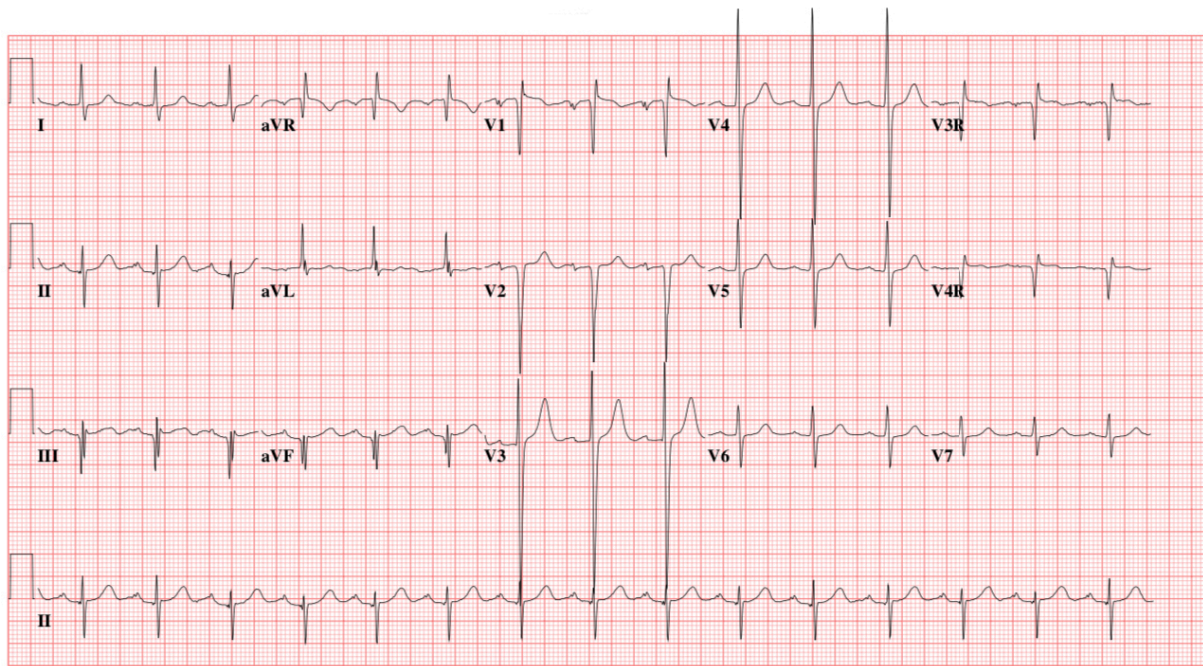


Figure 4 : ECG d'un patient de 17 ans porteur d'une double discordance (cohorte DISCO)

La radiographie de thorax peut orienter vers le diagnostic de DD en mettant en évidence une mésocardie ou une dextrocardie. Les contours des voies d'éjection, parallèles et non croisées, apparaissent anormalement rectilignes : on ne distingue ni l'aorte ascendante à droite, ni le bouton aortique et la convexité du tronc pulmonaire à gauche. Le bord du ventricule situé à gauche est aussi plus vertical qu'habituellement (29). De manière non spécifique, la radiographie de thorax peut montrer une cardiomégalie.



Figure 5 : Radiographie de thorax d'un patient porteur de DD, Warnes et al (29)

IX. Prise en charge

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de double discordance est loin d'être codifiée. La stratégie dépend de la fonction des ventricules, de la performance de la valve tricuspide, de l'existence d'une CIV ou d'une sténose pulmonaire, et de la présence de troubles de conduction.

Le traitement médical consiste à prendre en charge la dysfonction du ventricule systémique le cas échéant, en faisant appel aux thérapeutiques classiques de l'insuffisance cardiaque : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, β -bloquants (avec prudence compte tenu du sur-risque de troubles de conduction dans les DD), et diurétiques. Pour autant il n'y a pas de réelle preuve de leur efficacité sur les VD systémiques.

La prise en charge chirurgicale des patients porteurs d'une DD reste à ce jour controversée, principalement en raison de la rareté de cette cardiopathie, de l'imprévisibilité de son évolution, et de l'absence de preuves solides sur les résultats post-opératoires à long terme.

Elle repose donc essentiellement sur 2 stratégies :

- la réparation physiologique (ou conventionnelle) : pratiquée depuis les années 60, elle consiste à corriger les anomalies associées, laissant le VD en position systémique. Certaines études recommandent de réaliser un remplacement valvulaire tricuspide systématique en association avec cette réparation en prévention de la survenue d'une insuffisance de la VAV systémique et de ses complications (30).
- la réparation anatomique : apparue par la suite au début des années 90, elle consiste à replacer le VG en position systémique. Selon les lésions associées, elle peut s'opérer de 2 façons :
 - o le double switch, qui correspond à la réalisation d'un switch atrial (technique de Senning ou de Mustard) et d'un switch artériel

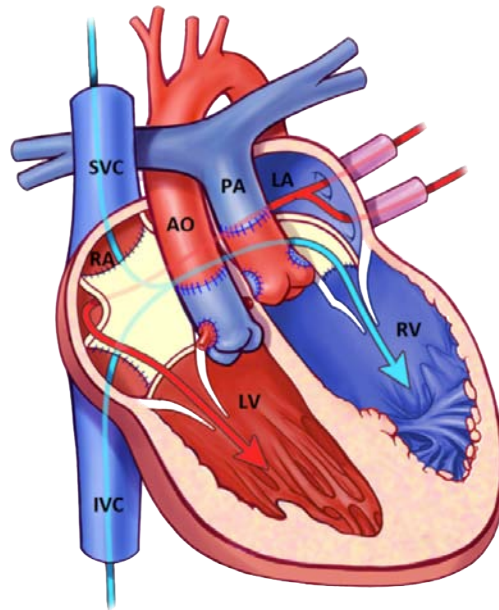


Figure 6A - Double switch, d'après Kutty et al (22)

- o en cas de CIV et sténose sous-pulmonaire, l'association d'un switch atrial et d'une intervention de Rastelli (qui consiste à tunneliser le VG vers l'aorte et à placer un tube VD-AP) ou de REV (Réparation à l'Etage Ventriculaire), ou encore de Nikaidoh

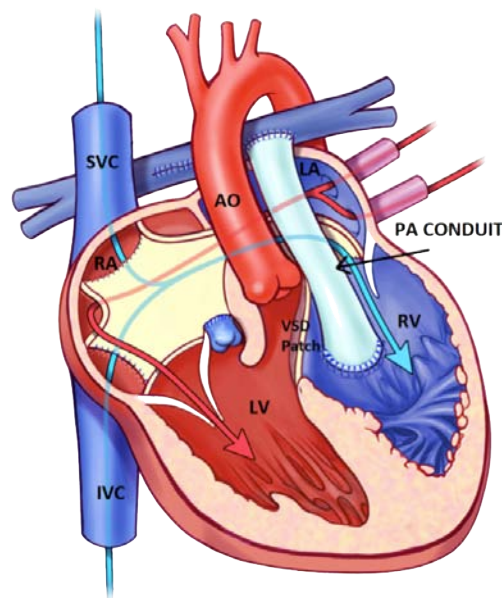


Figure 6B - Switch atrial et intervention de Rastelli, d'après Kutty et al (22)

Le cerclage pulmonaire peut quant à lui être intéressant à deux niveaux de la stratégie thérapeutique. D'un côté il peut être posé afin de créer un obstacle à l'éjection VG et ainsi éviter la désadaptation du VG en l'obligeant à rester hypertrophié, ceci en vue

d'une éventuelle réparation anatomique où il devra assurer le débit systémique. Cette option n'est envisageable que lors des premières années de vie (43,44). D'un autre côté le cerclage pulmonaire peut aussi permettre, en modifiant la dynamique du septum interventriculaire, de réduire une fuite tricuspide, et ainsi se positionner en tant que « fin en soi » dans la stratégie thérapeutique (45).

Dans certains cas de DD avec déséquilibre ventriculaire marqué, atrésie valvulaire et/ou straddling d'une valve atrio-ventriculaire, il n'est pas possible de réaliser une prise en charge biventriculaire et il faut s'orienter vers un programme de palliation univentriculaire par dérivation cavo-pulmonaire.

Enfin, la transplantation cardiaque reste une issue dans les cas où l'hémodynamique est compromise malgré les réparations effectuées.

Par ailleurs, les troubles de conduction atrio-ventriculaires étant fréquemment associés aux doubles discordances, une implantation de pacemaker peut être nécessaire. Les techniques de resynchronisation peuvent être utiles pour limiter la détérioration de la fonction ventriculaire et l'insuffisance cardiaque (46).

X. Diagnostic anténatal

1. Généralités sur le diagnostic anténatal

L'échographie fœtale a révolutionné la médecine prénatale, mais les taux de détection des cardiopathies congénitales sont hautement variables, de 40 à 50% en moyenne (47-49). Ils dépendent de nombreux facteurs tels que l'importance de la malformation, son caractère isolé ou non, et de la stratégie de dépistage locale. Ainsi les taux de détection atteignent facilement plus de 70% dans certains centres (13,50).

Le diagnostic anténatal des cardiopathies congénitales revêt plusieurs intérêts.

Premièrement il permet de donner du temps aux futurs parents pour se relever psychologiquement et intégrer une annonce souvent difficile à entendre. Ce temps est également utile pour comprendre la cardiopathie, obtenir des informations sur son pronostic et sur la prise en charge dont leur enfant pourrait avoir besoin rapidement après la naissance. Une étude montre que les parents sont effectivement demandeurs d'informations précises lors de l'annonce anténatale, notamment au sujet de la qualité

de vie (51). Une autre étude met en évidence que les parents ont une meilleure connaissance de la cardiopathie lorsque celle-ci a été dépistée en anténatal (52).

Deuxièmement, le diagnostic anténatal donne l'opportunité de réaliser un bilan extra-cardiaque complet, génétique et morphologique, afin d'orienter la prise en charge. Ceci est important lorsqu'on sait qu'un tiers des cardiopathies congénitales sont associés à des anomalies chromosomiques (53), ce qui impacte le pronostic et donc le conseil prénatal.

Troisièmement, le dépistage anténatal de cardiopathies à risque vital immédiat permet la planification du lieu de naissance en centre adapté et ainsi une prise en charge sans délai. Ceci concerne essentiellement les transpositions des gros vaisseaux (5), certaines formes d'hypoplasie du cœur gauche (6), et les cardiopathies ducto-dépendantes. L'amélioration pronostique qui en résulte a été très bien mise en évidence notamment dans une méta-analyse de 2015 (54). Bien que plus rares, les blocs atrio-ventriculaires complets, fréquemment rencontrés dans les DD, peuvent également nécessiter une implantation rapide de stimulateur cardiaque et il a été montré que ceux diagnostiqués en anténatal ont tendance à avoir un meilleur pronostic (55). Pour les cardiopathies qui ne présentent pas de risque immédiat mais qui évoluent à bas bruit, telles que les larges CIV ou les DD par exemple, nous pouvons supposer que leur connaissance dès la période anténatale permet de mettre en place un suivi régulier et une prise en charge anticipée sans attendre leur révélation par une décompensation cardiaque.

Enfin, dans certains rares cas, le diagnostic anténatal permet de proposer une intervention in utero. Il s'agit par exemple de dilater par cathétérisme in utero une sténose aortique serrée à l'origine d'une défaillance cardiaque fœtale (56), mais aussi de lever des sténoses ou atrésies pulmonaires, ou encore de créer un shunt atrial non restrictif dans des syndromes d'hypoplasie du cœur gauche (57).

2. Diagnostic anténatal des doubles discordances

Le diagnostic anténatal des DD, se fait en moyenne entre 20 et 25 semaines de grossesse (7,11,14,28,58). L'équipe de Wan décrit un taux de détection de 29% (7), et ce taux tend à augmenter sur les dernières années (13).

Pendant la vie fœtale, il n'a pas été montré à ce jour de décompensation à type d'anasarque chez les fœtus porteurs d'une DD (7,11,12).

OBJECTIF DE L'ETUDE

Nous avons vu que le dépistage anténatal des cardiopathies congénitales revêt un enjeu important dont le bénéfice est bien démontré pour certaines cardiopathies, mais cela n'a pas été démontré dans les doubles discordances. Actuellement, une seule étude s'est attachée à comparer l'influence du diagnostic anténatal des doubles discordances sur leur pronostic. Il s'agit d'une étude menée en 2009 par l'équipe de Nield (7), regroupant les doubles discordances recensées dans les centres de Toronto (Canada) et de Boston (Etats-Unis), entre 1999 et 2006. Elle recensait 16 DD de diagnostic anténatal (dont 14 nés vivants) et 26 de diagnostic postnatal. Au terme d'une durée médiane de suivi de 23 mois pour le groupe diagnostiqué en anténatal et de 34 mois pour le groupe diagnostiqué en postnatal, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes en terme de mortalité ou de survie sans intervention. Cette étude comportait plusieurs limites, notamment un petit effectif et une durée de suivi relativement courte.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact du diagnostic anténatal sur le devenir des fœtus porteurs d'une double discordance. Afin de répondre à cette question, le cette thèse a été effectuée à partir des données d'une grande cohorte internationale de patients porteurs d'une double discordance, colligée dans le cadre de l'étude DISCO.

ETUDE DISCO

I. Constitution de la base de données DISCO

1. Design de l'étude DISCO

L'étude DISCO vise à mieux décrire les caractéristiques des patients ayant une double discordance. Il s'agit d'une étude de cohorte multicentrique, internationale,

d'inclusion rétrospective, à laquelle 29 institutions dans 6 pays à travers le monde ont participé.

Comités d'éthique. L'étude DISCO a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes d'Ile-de-France VII, Protocol N°PP 13-003, et chaque centre participant a obtenu localement l'approbation de son « Institutional Review Board (IRB) » ou « Research Ethics Board (REB) »

Déclaration à la CNIL. N° 2063715v0 en date du 12/07/2017.

Validation par les sociétés savantes. Cette étude est approuvée par l'Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC) et le Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES).

Critères d'inclusion. Ont été inclus dans la base de données DISCO tout patient porteur d'une discordance atrio-ventriculaire diagnostiquée entre 1980 et 2018, quel que soit l'âge au diagnostic, quelles que soient les malformations associées, ayant subi ou non une intervention.

2. Recueil des données

Les données cliniques et électrocardiographiques ont été collectées dans chaque centre par un co-investigateur local. Tous les co-investigateurs locaux ont été chargés d'identifier les patients éligibles, de les informer sur l'étude et de recueillir leur consentement éclairé. Ils ont également analysé les dossiers hospitaliers, rempli le formulaire de recueil de données de chaque patient, collecté les électrocardiogrammes (ECG) requis et enfin anonymisé l'ensemble des données. L'anonymisation des données a été assurée par l'attribution d'un code individuel, propre à chaque patient, en fonction de son centre et de son rang dans le centre (par exemple pour un patient inclus en 4ème position dans le centre de Nantes (code centre : FRA7), son « code patient » est FRA7-04). Les CRF (case report form) remplis et les tracés ECG 12 dérivations anonymisés ont été transmis par email à l'attaché de recherche responsable du centre en question. La collection des données a été gérée par 5 attachés de recherche, qui ont ainsi complété une base de données commune.

Le phénotype cardiaque et les anomalies associées ont été codés à la fois par la classification IPCCC (International Paediatric and Congenital Cardiac Code, (59)) et par

la classification ACC-CHD (Anatomic and Clinical Classification of Congenital Heart Disease,(60)). La classification des atteintes valvulaires a été réalisée selon les Guidelines de 2014 de AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease (61) (*annexe*). Les données ECG ont été interprétées en accord avec les recommandations de l’American Heart Association, American College of Cardiology Foundation et Heart Rhythm Society (62–64).

Les données recueillies ont été les suivantes :

- âge au diagnostic (en semaines de grossesse pour les diagnostics anténataux, en années pour les diagnostics postnataux) et circonstances du diagnostic
- caractéristiques anatomiques de la cardiopathie
- données échographiques au moment du diagnostic : fonction bi-ventriculaire, régurgitation des VAV, malformations associées
- antécédents familiaux : consanguinité des parents, antécédents de cardiopathie congénitale (notamment TGV et DD) chez les apparentés de 1er degré (parents, frère/sœur, enfants) et plus éloignés
- troubles de conduction, âge au diagnostic, type, prise en charge, implantation d’un pacemaker ou d’une resynchronisation cardiaque
- troubles du rythme : type (atriaux, jonctionnels et ventriculaires), prise en charge, implantation d’un défibrillateur
- prise en charge interventionnelle : chirurgie (type de chirurgie, âge au moment de la chirurgie) ou procédure de cathétérisme cardiaque (type et âge au moment de la procédure)
- évolution : décès, âge au dernier suivi, durée du suivi, complications liées aux systèmes implantables (pacemaker, resynchronisation et défibrillateur implantable), complications évolutives liées à la discordance AV (insuffisance cardiaque, dysfonction du ventricule systémique, fuite de la VAV systémique...)
- les ECG ont été analysés au moment du diagnostic, au dernier suivi, et le cas échéant à la 1ère chirurgie extracardiaque, à la 1ère chirurgie cardiaque à cœur ouvert, à l’implantation d’un pacemaker, et à l’implantation d’une CRT.

II. Méthodologie du travail de thèse

Afin de déterminer l'impact du diagnostic anténatal des doubles discordances sur leur devenir, les patients diagnostiqués en anténatal ont été comparés à ceux diagnostiqués en postnatal sur la base de plusieurs variables :

- la description anatomique de la DD, isolée ou avec malformations associées,
- la présence de troubles de conduction associées,
- les différentes interventions réalisées : implantation de pacemaker, cathétérisme ou chirurgie,
- l'évolutivité des paramètres échographiques,
- le statut fonctionnel (notamment la classification de NYHA),
- et enfin la survie.

Afin de réaliser une étude des doubles discordances en elles-mêmes et de s'émanciper d'autres problématiques, nous avons choisi de ne regrouper dans ce travail que les doubles discordances isolées ou bien associées à des anomalies mineures (CIA, CIV, sténose pulmonaire, anomalies des retours veineux ou encore des troncs artériels). En effet, en cas d'anomalie majeure telle qu'une hypoplasie ventriculaire par exemple, ce sera cette anomalie qui sera au premier plan et non plus la problématique fondamentale de la double discordance, qui est celle du VD systémique. Nous avons ainsi exclu les syndromes d'hétérotaxie, les hypoplasies ventriculaires et atrésies valvulaires, ainsi que les ventricules à double entrée. Les cardiopathies réparées en univentriculaire ont aussi été retirées de l'analyse. Enfin par souci d'homogénéité de la cohorte, nous n'avons considéré que les patients nés depuis 1990.

III. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées en collaboration avec le Dr Matilde Karakachoff de la Clinique des Données du CHU de Nantes. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre, rapportés au nombre de données disponibles lorsqu'il en existe des manquantes (n, ou n/données disponibles), suivi du pourcentage correspondant (%). Les groupes ont été comparés par des tests paramétriques du χ^2 ou non paramétriques de Fisher. Les variables quantitatives sont décrites par la médiane et

l'intervalle interquartile, et les groupes ont été comparés par des tests non paramétriques de Mann-Whitney Wilcoxon. Les fonctions de survie ont été représentées par une courbe selon l'estimateur de Kaplan-Meier et son intervalle de confiance à 95%. Les groupes sont ensuite comparés par un test de log-rank. Les analyses sont réalisées avec le logiciel R Core Team (2021), R: a language and environment for statistical computing (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Pour l'ensemble des analyses effectuées, une valeur de $P < 0.05$ est considérée comme statistiquement significative.

ARTICLE

Title: Impact of prenatal diagnosis on outcome of patients with congenitally corrected transposition of the great arteries

Aims: The objective of this study is to determine the impact of prenatal diagnosis on outcomes of patients with congenitally corrected transposition of the great arteries.

Methods and Results: A multicentre, international, retrospective cohort study was conducted in 29 hospitals from 6 countries from 1990 to 2018. For each patient, demographic data, anatomical characteristics, mode of presentation, ECGs, echocardiography, treatment and cardiac events were recorded. Patients with heterotaxy, ventricle hypoplasia, valvar atresia or univentricular repair were excluded. A total of 331 patients were included, 38.7% with antenatal and 61.3% with postnatal diagnosis. During a median follow-up of 8.6 years [3.5-14.1], there was no significant difference in mortality between antenatally (9.4%) and postnatally diagnosed patients (7.6%, $p = 0.722$), but antenatally diagnosed patients died younger (median age 0.2 year [0.1-0.3] vs 7.0 years [4.6-11.8], $p < 0.001$). Antenatally diagnosed patients had earlier conduction disorders (18% had foetal bradycardia; and over the postnatal period their median age at diagnosis was 0.3 year) than those diagnosed postnatally (median age at diagnosis 2.7 years, $p = 0.010$), so they had pacemaker implantation at a younger age (median age 0.9 year [0.1-3.0] vs 6.5 years [2.5-11.6], $p < 0.001$). Compared to postnatally diagnosed patients, antenatally diagnosed patients also underwent surgery earlier (median age 0.2 year [0-0.5] vs 0.9 year [0.2-4.9], $p < 0.001$).

Conclusion: Antenatally diagnosed patients had earlier conduction disorders and interventions. They did not have a higher mortality rate than postnatally diagnosed patients, but died sooner.

Keywords: congenital heart disease; congenitally corrected transposition of the great arteries; prenatal diagnosis; mortality

Participating centres can be found in Supplementary files

INTRODUCTION

Congenital heart disease (CHD) is the most prevalent group of major congenital anomalies (1), representing 9 per 1000 live births (2,3). Congenitally corrected transposition of the great arteries (ccTGA) is a rare and complex CHD defined by both atrioventricular (AV) and ventriculo-arterial connections discordance. ccTGA represents less than 0,5% of all CHD (4), and around 0,2 per 1000 live births (5). In ccTGA, systemic venous drainage reaches the right atrium, but this one is connected to the morphologic left ventricle (LV) through the mitral valve, which finally ejects into the pulmonary artery. On the other side, pulmonary venous blood drains to the left atrium, connected to the morphologic right ventricle (RV) through the tricuspid valve, from which arises the aorta. This leads to a physiologically corrected blood flow, but with the morphologic RV to supply systemic circulation. ccTGA is rarely an isolated malformation, and is mainly associated with ventricular septal defect, pulmonary stenosis, or anomaly of the tricuspid valve in particular Ebstein's anomaly. Furthermore, given the abnormal anatomy of the conduction system (6), conduction disorders are common especially atrioventricular block.

Ultrasonography has revolutionised prenatal medicine, and antenatal detection of CHD has gradually improved over time (7). Prenatal diagnosis has several interests, in particular planning postnatal care. Several studies demonstrated its benefit in terms of morbi-mortality (8–10). However, few studies reported data on prenatal diagnosis of ccTGA, and only one compared the prognosis of antenatally diagnosed patients with those postnatally diagnosed (11).

This international, multicentre and retrospective study aimed to determine the impact of prenatal diagnosis of ccTGA on outcomes.

METHODS

A multicentre, international, retrospective cohort study was conducted in 29 tertiary hospitals from 6 countries (**Table S1**) from January 1990 to December 2018. Patients with ccTGA diagnosed prenatally or postnatally were identified from the cardiac database and health records of each institution. All deceased and living patients

diagnosed with a ccTGA were eligible for the study. It provided the basis for a clinical database of 1131 patients presenting with ccTGA diagnosed either *in utero* or after birth. Institutional review board approval was obtained from all participating institutions.

For each patient, demographic data, anatomical characteristics, mode of presentation, ECGs, echocardiography, treatment and cardiac events throughout follow-up were recorded.

The earliest documentation of a patient's cardiac event was considered as the time of its diagnosis. De-identified 12-lead electrocardiograms at baseline, before surgery, pacemaker or cardiac resynchronisation therapy (CRT) implantation when required, and at last follow-up were analysed. Three medical investigators blinded to patient phenotype did analysis of RR and PR interval, QTc value, QRS axis and duration. Atrioventricular conduction disturbances were classified according to the age at the time of diagnosis using consensually agreed definitions and practice guidelines (12–14). The baseline echocardiography and the echocardiography at last follow-up were reviewed. Valvular heart diseases were classified according to 2014 guidelines (15). Cardiac phenotype and associated anatomic malformations were coded using both the International Pediatric and Congenital Cardiac Code (IPCCC) (16) and the Anatomic and Clinical Classification of Congenital Heart Disease (ACC-CHD) (17).

ccTGA was defined as atrioventricular and ventriculo-arterial discordance, with 2 good-sized ventricles and forward flow across the 4 valves. Patients with heterotaxy syndrome, ventricle hypoplasia, or valvar atresia were excluded, as well as ccTGA finally repaired as single ventricle. Furthermore, in order to obtain a more homogeneous cohort, we considered only patients who were born in 1990 or later.

To determine the impact of prenatal diagnosis of ccTGA, we compared outcomes between antenatally diagnosed patients and those postnatally diagnosed. The primary outcome was overall survival. Secondary outcomes were freedom from intervention, freedom from cardiac conduction defects and/or arrhythmia, functional status at last visit, and echocardiographic parameters at last follow-up. Sub-analysis of isolated ccTGA was also performed.

Descriptive statistics were used to characterize the study population and describe outcomes. Statistical analyses were performed using R Core Team (2021), R: a language and environment for statistical computing (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Categorical variables are expressed as numbers and percentages. Time variables are presented with median. Differences between groups are assessed using the Fisher test, chi-square analysis and the Mann-Whitney Wilcoxon test. Kaplan-Meier survival estimates were determined. A 2-sided P value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Of the 1131 included patients, 137 were excluded because of missing data. Then 291 were eliminated for heterotaxy, ventricle hypoplasia or valvar atresia, 22 for double outlet ventricle configuration, and 58 for univentricular repair. On the 623 remaining patients, 292 patients born before 1990 were excluded. Finally a total of 331 patients were analysed, 128 (38.7%) with prenatal and 203 (61.3%) with postnatal diagnosis (**Figure 1**).

Anatomic data. Atrial situs was solitus in the great majority of cases (n = 309, 93.4%; inversus in 22, 6.6%). The heart axis was levocardia for 242 (73.1%), dextrocardia for 60 (18.1%) and mesocardia for 29 (8.8%) patients. ccTGA was isolated in 63 (19%) patients, 20 (15.6%) in prenatal group and 43 (21.2%) in postnatal group (p = 0.267). The main associated cardiac malformations were ventricular septal defect (VSD) (223, 67.4%), pulmonary stenosis (120, 36.3%), atrioventricular valve anomaly (83, 25.1%), and atrial septal defect (ASD) (81, 24.5%). AV valve anomaly involves the tricuspid one in 76 (91.6%) of cases, of which 55 (72.4%) are Ebstein (this anomaly affects a total of 16.6% of the cohort). Compared to postnatally diagnosed patients, those antenatally diagnosed had significantly more ASD (43, 33.6%, versus 38, 18.7%; p = 0.005) and more anomalies of arterial trunks (39, 30.5%, versus 37, 18.2%; p = 0.014) - in particular aortic arch hypoplasia (15, 11.7%, versus 4, 2.0%; p < 0.001) and persistent ductus arteriosus (24, 61.5%, versus 16, 43.2%; p = 0.005). Complete characteristics of the patients are presented in **Table 1**.

Circumstances of diagnosis. In the prenatal group, the diagnosis was made at a mean gestational age of 24.6 weeks (+/- 5 weeks), because of foetal bradycardia (23 patients, 18%), familial screening (4 patients, 3.1%), and foetal hydrops (1 patient, 0.8%).

In the postnatal group, the mean age at diagnosis was 1.6 years (+/- 4.2 years). Patients were asymptomatic at diagnosis in 145 cases (71.4%), presenting with heart murmur for 135 (93.1%), bradycardia for 6 (4.1%), and familial screening for 2 (1.4%) of them. On the other side, 28.6% of the patients were symptomatic, the diagnosis being made because of dyspnea and symptoms of heart failure in 29 (50%) and 20 (34.5%) patients respectively; they were cyanotic in 10 (17.2%) cases. Details on circumstances of diagnosis are listed in **Table 2**.

Mortality. During a median follow-up of 8.6 years IQR[3.5-14.1], 27/325 patients died yielding to an overall mortality rate of 8.3%. The difference was not statistically significant between antenatally diagnosed patients (AND) (12, 9.4%) and postnatally diagnosed patients (PND) (15/197, 7.6%, $p = 0.722$). Causes of death were heart failure in 20/24 (83.3%), sudden death in 2/24 (8.3%), and other causes (sepsis and haemorrhage) in 2/24 (8.3%) patients. Median age of death was 2.5 years ([0.2-7.8], from 3 days to 15 years), earlier in the antenatal (0.2 year [0.1-0.3]) than in the postnatal group (7.0 years [4.6-11.8], $p < 0.001$). The survival rates were 96.2% at 1 year, 94.2% at 5 years and 92.7% at 10 years. Kaplan-Meier estimates on survival can be founded in **Figure 2**. As expected, patients with isolated ccTGA were less likely to die (1/60, 1.7%) than those with associated lesions (26/265, 9.8%, $p = 0.038$). On the contrary, patients presenting with foetal bradycardia showed a higher mortality (5/23, 21.7%) than the rest of the cohort (22/302, 7.3%, $p = 0.032$).

Among the subgroup of isolated ccTGA, none of the AND with isolated ccTGA died, and one of the PND with isolated ccTGA died.

Data on mortality are presented in **Table 3**. For the subgroup of isolated ccTGA, data are summarised in **Table S2 (supplementary files)**.

Conduction disorders and arrhythmia. A total of 171 (51.7%) patients presented conduction disorders during all the study period, without significant difference between AND (67, 52.3%) and PND (104, 51.2%; $p = 0.933$). For AND, 24/51 (47.1%) of these

conduction disorders were diagnosed during pregnancy. During postnatal period, median age at diagnosis of conduction disorder was 2.0 years [0.2-7.9], younger in the AND (0.3 year [0.5-7.0]) than in the PND (2.7 years [0.6-8.1], $p = 0.010$). 28 (8.5%) patients presented sinus node dysfunction. At diagnosis, atrioventricular block was present in 36 (10.9%) patients, significantly more in AND (22, 17.2%) compared to PND (14, 6.9%; $p = 0.006$), especially for complete AVB (respectively 20/127 = 15.7%, versus 4/202 = 2.0%; $p < 0.001$). At the end of a median follow-up of 8.6 years [3.5-14.1], AVB was present in 135 (40.8%) patients and it was complete AVB for 100 (30.2%), there was no significant difference between AND (complete AVB in 46/128, 35.9%) and PND (complete AVB in 54/203, 26.6%, $p = 0.093$). We noted 33 iatrogenic AVB (9, 7.0% in AND; 24, 11.8% in PND, $p = 0.189$). Finally, 103 (31.1%) patients required pacemaker, 47 (36.7%) in the antenatal and 56 (27.6%) in the postnatal group with no significant difference ($p = 0.104$). Implantation was done at a median age of 2.9 years [0.3-7.4], earlier in AND (0.9 year [0.1-3.0]) than in PND (6.5 years [2.5-11.6], $p < 0.001$).

Concerning arrhythmia, 60/328 (18.3%) patients developed supraventricular tachycardia, 46/327 (14.1%) had ventricular tachycardia, and accessory pathways or twin AV nodes were found in 26/327 (8%) of the patients; with no significant difference between AND and PND. Antenatally diagnosed patients were prone to arrhythmias earlier than postnatally diagnosed patients (median age 0.5 year [0-2.8] vs 3.0 years [0.8-11.6] for supraventricular tachycardia, $p = 0.004$; and 0.8 year [0.1-2.0] vs 7.3 years [2.1-13.7] for ventricular tachycardia, $p = 0.001$). Details on conduction disorders, arrhythmia and their management are presented in **Table 4**.

Among the subgroup of patients with isolated ccTGA, there was no significant difference between antenatal and postnatal groups. As well as in the overall cohort, we can note that the rate of pacemaker implantation was identical between the two groups (7, 35% in AND; 15, 34.9% in PND; $p = 1.000$), but age at implantation was significantly lower in AND (0.9 year [0.2-3.7]) than in PND (7.5 years [5.9-11.8], $p = 0.030$). Complete observations on this subgroup are available in **Table S3 (supplementary files)**.

Intervention. During the median follow-up of 8.6 years [3.5-14.1], a total of 86/329 (26.1%) patients did not require any intervention, and 243/329 (73.9%) had surgery, catheterisation, or device implantation (pacemaker, CRT). 112/328 (34.1%) patients were managed conservatively, i.e. with drugs, pacemaker or CRT implantation only

(39.1% for AND and 31.0% for PND, $p = 0.167$). Surgery was practised for 212/328 (64.6%) patients (60.9% for AND and 67.0% for PND, $p = 0.316$) and catheterisation for 33/326 (10.1%) patients (9.4% for AND and 10.6% for PND, $p = 0.893$). Regarding the different types of surgery, 97/323 (30.0%) patients had an anatomical repair (88/328, 26.8% had double switch; 9/326, 2.8% had Rastelli, Réparation à l'Étage Ventriculaire or Nikaidoh procedures) and 59/310 (19%) had a physiological repair. Pulmonary artery banding (PAB) was performed for 103/328 (31.4%) patients. The rates of anatomic repair and pulmonary banding were similar between antenatal and postnatal groups, but there was significantly more physiologic repair in the postnatal group (15/120, 12.5% versus 44/190, 23.2%, $p = 0.029$). Ventricular assist device was necessary for 7/328 (2.1%) and heart transplantation was finally required for 7/328 (2.1%) patients. We noticed that antenatally diagnosed patients underwent surgery younger (median age 0.2 year [0-0.5]) than those postnatally diagnosed (0.9 year [0.2-4.9], $p < 0.001$). Details on therapeutic management are listed in **Table 5**. The intervention-free survival rates were 55.3% at 1 year, 40.6% at 5 years and 30.7% at 10 years. Kaplan-Meier estimates for freedom from intervention can be founded in **Figure 3**.

In the subgroup of isolated ccTGA, 29/62 (46.8%) patients did not require any intervention, and 33/62 (53.2%) had surgery or pacemaker. 43/62 (69.4%) patients were managed conservatively and 19/62 (30.6%) had surgery. 7/62 (11.3%) had double switch repair, and pulmonary banding was performed for 16/62 (25.8%). Of the 3 patients who had surgery but no pulmonary banding, all had either plasty or replacement of systemic AV valve and 1 had double switch. The proportion of different interventions did not differ significantly between the two groups, antenatally diagnosed isolated ccTGA and postnatally diagnosed isolated ccTGA. As we noted for the entire cohort, antenatally diagnosed patients underwent surgery younger (median age 0.4 year [0.1-2.0]) than postnatally diagnosed ones (6.4 years [2.9-8.9], $p = 0.001$). Specific data of this subgroup are available in **Table S4 (supplementary files)**.

Functional status at last follow-up. The median length of follow-up was 8.6 years [3.5-14.1]. Median age at last visit was 10.3 years [4.6-17.0]. At the end of follow-up, 231/283 (81.6%) patients were asymptomatic, whereas 26/283 (9.2%) had congestive heart failure. Thus, functional status according to NYHA classification was NYHA I in

243/263 (92.4%), NYHA II in 14/263 (5.3%), NYHA III in 5/263 (1.9%), and NYHA IV in 1/263 (0.4%) patients. There was no significant difference between antenatal and postnatal groups on symptoms at last follow-up. In order to control heart failure, CRT was necessary for 10/329 (3.0%) patients, with no significant difference between AND (2, 1.6%) and PND (8/201, 4.0%, $p = 0.326$).

In the subgroup of isolated ccTGA, we noticed that all AND with isolated ccTGA were asymptomatic at last follow-up, although it remains not statistically significant in comparison to PND with isolated ccTGA (31/37, 83.8%, $p = 0.147$).

Data on functional status at last follow-up are presented in **Table 3**. For the subgroup of isolated ccTGA, data are summarised in **Table S1 (supplementary files)**.

Evolution of echocardiographic parameters. Echocardiographic data at diagnosis about systolic function of the ventricles and performance of AV and aortic valves were similar between antenatal and postnatal groups (**supplementary files**). They were also comparable into the subgroup of isolated ccTGA. At last follow-up, 33/305 (10.8%) patients had systemic ventricle ejection fraction (EF) < 35% (of which 19/32, 59.4% were morphologic RV, and 13/32, 40.6% were morphologic LV), 16/305 (5.2%) had subpulmonary ventricle EF < 35%, 12/305 (3.9%) had aortic valve insufficiency grade B or higher, and 52/305 (17.0%) had systemic AV valve insufficiency grade B or higher (of which 37/50, 74% were tricuspid valve). There was no significant difference between AND and PND. Evolving complications are listed in **Table 6**.

In the subgroup of isolated ccTGA, we can notice that none of the AND with isolated ccTGA had severe complications at the end of follow-up. However, the small numbers of patients did not allow us to show differences between the two groups. These data are presented in **Table S5**.

DISCUSSION

With a total of 331 patients, of whom 128 prenatally diagnosed, this study represents the largest cohort of patients with ccTGA, and particularly of patients with ccTGA antenatally diagnosed.

Characteristics of the cohort and outcomes for all ccTGA

Antenatal detection rate of ccTGA was 38.7% (probably underestimated because our study does not include termination of pregnancy), better than the one previously described by Wan et al of 29% (11). In comparison, the rate of antenatal diagnosis for all CHD ranges from 40 to 50% (7,18,19).

Our anatomic data about associated lesions are consistent with those found in the literature (20). Our rate of isolated ccTGA (19% of the entire cohort) is a little higher than in other study (around 13-14%) (21,22). Proportion of isolated ccTGA was lower in the antenatal group than in the postnatal one (although not significant, $p = 0.267$), as expected given that it is even more difficult to prenatally detect isolated ccTGA. Antenatally diagnosed patients had significantly more ASD and more arterial trunks anomalies.

Overall mortality rate was 8.3%. It should be noted that this rate concerns a pre-selected population of ccTGA, after exclusion of the potentially most severe forms (heterotaxy, ventricle hypoplasia, valvar atresia). This result is in agreement with mortality rates found in other studies, which are around 10% (23,24) given the fact that these studies included ccTGA associated with pulmonary atresia, unlike our analysis.

AVB was present at last follow-up for 40.8% of the patients, which is similar to the rates previously described (25–27). According to the rates of conduction defects antenatally diagnosed and the median age at diagnosis over the postnatal period, antenatally diagnosed patients presented significantly earlier conduction disorders. This was also true for arrhythmia. Conduction defects seem to be a great indicator for prenatal diagnosis of ccTGA: in the prenatal group, the conduction disorder led to diagnosis in 18 (14%) patients, while it led to diagnosis in only 5 (2.5%) of the postnatal group ($p = < 0.001$). We found a pacemaker implantation rate close to one third of the cohort (31.1%), which is higher than in other studies, from 16% to 25% (23,24,28).

Our intervention rate was 73.9% and includes all procedures (i.e. surgery, catheterisation, and pacemaker or CRT implantation), thus 26.1% of the patients did not require any intervention during the follow-up. One third of the patients were managed conservatively (i.e. with drugs, pacemaker or CRT implantation only) and two third had surgery and/or catheterisation (this ratio was inverted in the subgroup of isolated ccTGA). Surgery was performed for 64.6% of the patients in our cohort, which is similar with the rate recently found by Krummholz et al of 64.7% (22). Proportions of anatomic

(30.0%) and physiologic repairs (19.0%) were similar of those previously describe by other studies (11,24). Developed at the beginning of the 1990s, the rate of anatomic repair is tending to increase following several studies showing promising results of this repair (29,30).

At last follow-up, 81.6% of the patients were asymptomatic. This is a little better than the previous results on the evolution of functional status (24,28), which described from 11 to 12% of patients with NYHA class III or IV, versus only 2.3% in our study. This can be explained because our study population was not exactly the same: study of Rutledge et al (28) took place before the generalisation of anatomic repair, and De Leon et al (24) also counted Fontan repair in their cohort.

Finally, we described 10.8% of severe systemic ventricle dysfunction and 17% of severe systemic AV valve regurgitation, while De Leon et al (24) reported 5% of moderate or severe systemic ventricular dysfunction and 16% of moderate or severe systemic AV valve regurgitation.

Impact of prenatal diagnosis

With 128 patients, we reported the greatest cohort to date of patients with ccTGA antenatally diagnosed. Previous antenatal series of ccTGA described 11 to 54 patients (**Table 7**).

After a median follow-up of 8.6 years, antenatally diagnosed patients had a survival rate of 90.6%. Survival rates for antenatal series of ccTGA in the literature ranged from 71.4% to 94.2% (**Table 7**). We did not find a significant difference in mortality between antenatally and postnatally diagnosed patients (respectively 9.4% and 7.6%, $p = 0.722$). However, we noticed that antenatally diagnosed patients died earlier than those postnatally diagnosed (median age respectively 0.2 and 7 years, $p < 0.001$). Several factors inherent in the characteristics of antenatal group may have been involved.

More complex forms of the disease in antenatal groups are frequently reported to bias subsequent mortality in these groups (18,31). But in our cohort we excluded patients with complex associated anomalies to avoid this potential excess mortality, and we only noticed that ASD and arterial trunks anomalies were more frequent in our antenatal group.

Interestingly, antenatally diagnosed patients developed cardiac conduction disorders younger; this may be a marker of the severity of the heart disease and explain why we

showed that antenatally diagnosed patients died earlier. Indeed, 18% of them were diagnosed with foetal bradycardia, and we clearly saw an excessive mortality rate on this subgroup of patients (21.7% versus 7.3% for the rest of the cohort, $p = 0.032$). Considering only postnatal period for the two groups, median age at diagnosis of conduction disorder was lower in antenatally diagnosed patients (0.3 versus 2.7 years, $p = 0.010$). Several studies demonstrated that complete AVB is a major risk factor of tricuspid regurgitation (TR), RV dysfunction, and mortality (28), in particular pre-operative AVB (27).

More generally, with the improvement of cardiopediatric management, mortality related to CHD decrease over time (32,33) and a difference in mortality is therefore more and more difficult to significantly demonstrate as it concerns small numbers.

There was no significant difference in pacemaker implantation rates between antenatally and postnatally diagnosed patients. As Wan et al (11) noticed in their study, we only observed a trend whereby more patients in antenatal group finally required a pacemaker (36.7%) compared to postnatal group (27.6%), consistent with the same trend for complete AVB at last follow-up (35.9% versus 26.6%). However, antenatally diagnosed patients had pacemaker implantation significantly earlier than those postnatally diagnosed (median age respectively 0.9 and 6.5 years, $p < 0.001$), consistent with the precocity of their conduction disorders. In the literature, Huhta et al (34) advise waiting for pacemaker implantation if there are no symptom and the heart rate remains over 50 beats/minute. But in more recent studies, Lundstrom et al (27) and Webb (5) recommend early pacing to avoid systemic ventricle dilation, and so installation of a vicious circle between TR and RV failure. Pacemaker implantation can have a deleterious effect, as shown by Rutledge et al (28) on RV function and Bautista et al (35) on LV function after anatomic repair. This is an interesting fact as we have observed that antenatally diagnosed patients were implanted and also died earlier, but further analyses are required to assess the existence of a possible causal link.

There was no significant difference in conservative management, surgery or catheterisation rates between antenatally and postnatally diagnosed patients. Regarding the different types of surgery, there was only a significant difference for physiological repair that was more frequent in the postnatal group. Again, antenatally diagnosed patients underwent surgery significantly earlier than those postnatally diagnosed. In the

literature, Lundstrom et al (27) recommend that patients presenting with heart failure have repair at an early stage, as their postoperative survival depends on preoperative functional class. On the contrary, the authors specify that cyanotic patients can probably wait for delayed surgery. It would have been interesting to know the symptoms of our patients at the time of their surgery. In our study the difference in surgical timing was specifically true for **pulmonary artery banding** (median age respectively 0.3 versus 0.9 year, $p = 0.001$) and for **anatomical repair** (median age respectively 2.0 versus 4.0 years, $p = 0.014$). Although the interest of prophylactic pulmonary artery banding is still controversial (36), several studies have highlighted the need to perform it early to see its benefit (37,38). Myers et al (37) showed improvement on RV function and TR after PAB, and patients who underwent PAB before the age of 2 developed significantly less LV dysfunction after anatomic repair than those who underwent PAB later. Concerning anatomical repair, studies clearly identified the influence of the age of the repair on outcomes (29,37,39). Myers et al (37) found also that there was less LV dysfunction when anatomic repair was performed before the age of 3. Kutty et al (29) recommend to do it around 1 year of life. As for pacemaker implantation, it will be interesting to assess the relationship between the timing of these interventions and the earliness of mortality in the subgroup of antenatally diagnosed patients.

We did not show an impact of prenatal diagnosis on functional status at last follow-up. The deterioration of echographic parameters did not statistically differ either between antenatal and postnatal groups. In the sub-group of isolated ccTGA, none of the antenatally diagnosed patients had severe dysfunction of a ventricle or significant valve regurgitation. This may be a remarkable element because several studies have identified moderate or severe systemic ventricle dysfunction and TR as risk factors for death (5,24,27,28), but analyses on a larger number of patients are needed.

Focus on isolated ccTGA

Although it was not the main subject of the present study, this is interesting to describe management of patients with isolated ccTGA because this form raises lots of interrogation, as they can evolve without any complications for decades as well as develop systemic RV failure after a few years. In our cohort we had a total of 63 isolated ccTGA, and 31.7% of them were prenatally diagnosed.

At a median age at last follow-up of 15.8 years, survival rate of patients with isolated ccTGA was 98.3%. This was significantly better than patients with associated anomalies (survival rate 90.2%, $p = 0.038$). Among isolated ccTGA only 1 patient died, a patient with postnatal diagnosis of ccTGA who underwent pacemaker implantation with CRT at the age of 3, and died at 5 years old of systemic right ventricle failure.

The half (50.8%) of patients with isolated ccTGA developed conduction disorders, and 34.6% required pacemaker implantation (earlier in antenatal group versus postnatal group, as we observed in the whole cohort). About their management, 46.8% of isolated ccTGA did not undergo any intervention (neither pacemaker nor surgery). Surgery was performed for almost a third of isolated ccTGA (30.6%), with pulmonary banding for 16/62 (25.8%) and double switch for 7/62 (11.3%). Patients with isolated ccTGA antenatally diagnosed were also younger at PAB than those postnatally diagnosed. Prophylactic PAB in isolated ccTGA can be performed in neonates with low morbidity and promising short-term results (40), but its place in management strategy is not unequivocal (36). At the end of follow-up, 7/62 (11.3%) patients had systemic LV, and 55/62 (88.7%) patients had systemic RV. At that time, 89.5% of the patients with isolated ccTGA were asymptomatic, with no significant difference between antenatally and postnatally patients. Further studies will be necessary to determine the best management of this subgroup.

Limitations of the study

The cohort was built from retrospectively collected data, which may lead to a bias in data recovery. Full details of foetal echocardiogram reports were not available. Its multicentre design implies gathering potentially heterogeneous patients, since they are subject to variability in management between centres. However, it allowed us to obtain sufficient data for rare pathologies such as ccTGA. Our median length of follow-up was 8.6 years, as shown in **Table 7** this is relatively long compared to previous studies but it could still be insufficient to highlight a benefit in terms of functional status or mortality. We did not collect any data on morbidity, neurodevelopmental outcome, and quality of life. Several studies (41–43) demonstrated improvement on morbidity parameters (such as mechanical ventilation, hepatic and renal dysfunction, hospital stay duration) thanks to prenatal diagnosis, and others showed enhancement on short (44) and mid-term (45)

neurologic outcome. Lastly, we did not measure the psychological benefits of prenatal diagnosis for parents (46,47).

CONCLUSION

We described the largest cohort of patients with ccTGA, in particular antenatally diagnosed ccTGA. Survival of these patients remains correct and is even very good in the subgroup of isolated ccTGA. However they undergo a high rate of intervention throughout their lives.

We did not demonstrate a significant impact of prenatal diagnosis on mortality rates, but antenatally diagnosed patients died younger. Antenatally diagnosed patients presented with earlier conduction disorders, that may impair their prognosis. Antenatally diagnosed patients also underwent interventions (pacemaker and surgery) earlier than those postnatally diagnosed. Further studies are required to precise the optimal management of patients with ccTGA, and to evaluate their morbidity and quality of life.

REFERENCES

1. Dolk H, Loane M, Garne E, a European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital Heart Defects in Europe: Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011 Mar;123(8):841–9.
2. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Nov;58(21):2241–7.
3. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, Thieulin A-C, Jouannic J-M, Magnier S, et al. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study. *Heart*. 2012 Nov 15;98(22):1667–73.
4. Allan LD, Crawford DC, Chita SK. Prenatal screening for congenital heart disease. 1994;3.
5. Webb CL. Congenitally corrected transposition of the great arteries: clinical features, diagnosis and prognosis. *Progress in Pediatric Cardiology*. 1999 Jun;10(1):17–30.
6. Anderson RH, Becker AE, Arnold R, Wilkinson JL. The Conducting Tissues in Congenitally Corrected Transposition. *Circulation*. 1974 Nov;50(5):911–23.
7. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Lhomme A, Bonnet D, et al. Trends in Prenatal Diagnosis, Pregnancy Termination, and Perinatal Mortality of Newborns With Congenital Heart Disease in France, 1983–2000: A Population-Based Evaluation. *Pediatrics*. 2005 Jan;115(1):95–101.
8. Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, et al. Detection of Transposition of the Great Arteries in Fetuses Reduces Neonatal Morbidity and Mortality. *Circulation*. 1999 Feb 23;99(7):916–8.
9. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved Surgical Outcome After Fetal Diagnosis of Hypoplastic Left Heart Syndrome. :6.
10. Holland BJ, Myers JA, Woods CR. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Jun;45(6):631–8.
11. Wan AW, Jevremovic A, Selamet Tierney ES, McCrindle BW, Dunn E, Manlhiot C, et al. Comparison of Impact of Prenatal Versus Postnatal Diagnosis of Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries. *The American Journal of Cardiology*. 2009 Nov;104(9):1276–9.
12. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Mar;53(11):976–81.
13. Rijnbeek P. New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *European Heart Journal*. 2001 Apr 15;22(8):702–11.
14. Schwartz P. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. *European Heart Journal*. 2002 Sep 1;23(17):1329–44.
15. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun 10;129(23):2440–92.
16. Franklin RCG, Béland MJ, Colan SD, Walters HL, Aiello VD, Anderson RH, et al. Nomenclature for congenital and paediatric cardiac disease: the International Paediatric

- and Congenital Cardiac Code (IPCCC) and the Eleventh Iteration of the International Classification of Diseases (ICD-11). *Cardiol Young*. 2017 Dec;27(10):1872–938.
17. Houyel L, Khoshnood B, Anderson RH, Lelong N, Thieulin A-C, Goffinet F, et al. Population-based evaluation of a suggested anatomic and clinical classification of congenital heart defects based on the International Paediatric and Congenital Cardiac Code. 2011;9.
 18. Wong SF, Chan FY, Cincotta RB, Lee-Tannock A, Ward C. Factors influencing the prenatal detection of structural congenital heart diseases: Prenatal detection of congenital heart diseases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Jan;21(1):19–25.
 19. Meller C. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. *Arch Argent Pediat* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Aug 23];118(2). Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n2a17e.pdf>
 20. Paladini D, Volpe P, Marasini M, Russo MG, Vassallo M, Gentile M, et al. Diagnosis, characterization and outcome of congenitally corrected transposition of the great arteries in the fetus: a multicenter series of 30 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Mar;27(3):281–5.
 21. Vorisek CN, Enzensberger C, Willomeit S, Kurkevych A, Stessig R, Ritgen J, et al. Prenatal Diagnosis and Outcome of Congenital Corrected Transposition of the Great Arteries – A Multicenter Report of 69 Cases. *Ultraschall in Med*. 2020 Jan 29;a-1069-7698.
 22. Krummholz A, Gottschalk I, Geipel A, Herberg U, Berg C, Gembruch U, et al. Prenatal diagnosis, associated findings and postnatal outcome in fetuses with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2020 Nov 20 [cited 2021 Mar 7]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-020-05886-8>
 23. Voskuil M, Hazekamp MG, Kroft LJM, Lubbers WJ, Ottenkamp J, van der Wall EE, et al. Postsurgical course of patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *The American Journal of Cardiology*. 1999 Feb;83(4):558–62.
 24. De León LE, Mery CM, Verm RA, Trujillo-Díaz D, Patro A, Guzmán-Pruneda FA, et al. Mid-Term Outcomes in Patients with Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries: A Single Center Experience. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017 Apr;224(4):707–15.
 25. Daliendo L, Corrado D, Buja G, John N, Nava A, Thiene G. Rhythm and conduction disturbances in isolated, congenitally corrected transposition of the great arteries. *The American Journal of Cardiology*. 1986 Aug;58(3):314–8.
 26. Friedberg DZ, Nadas AS. Clinical Profile of Patients with Congenital Corrected Transposition of the Great Arteries: A Study of 60 Cases. *N Engl J Med*. 1970 May 7;282(19):1053–9.
 27. Lundstrom U, Bull C, Wyse RKH, Somerville J. The Natural and Unnatural History of Congenitally Corrected Transposition. 1990;8.
 28. Rutledge JM, Nihill MR, Fraser CD, Smith OE, McMahon CJ, Bezold LI. Outcome of 121 Patients with Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries. *Pediatr Cardiol*. 2002 Mar;23(2):137–45.
 29. Kutty S, Danford DA, Diller G-P, Tutarel O. Contemporary management and outcomes in congenitally corrected transposition of the great arteries. *Heart*. 2018 Jul;104(14):1148–55.
 30. Filippov. Management of Systemic Right Ventricular Failure in Patients With Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries. 2016;11.
 31. Tegnander E, Williams W, Johansen OJ, Blaas H-GK, Eik-Nes SH. Prenatal

- detection of heart defects in a non-selected population of 30 149 fetuses-detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Mar;27(3):252–65.
32. Khairy P, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. Changing Mortality in Congenital Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Sep;56(14):1149–57.
 33. Wu W, He J, Shao X. Incidence and mortality trend of congenital heart disease at the global, regional, and national level, 1990–2017. *Medicine*. 2020 Jun 5;99(23):e20593.
 34. Huhta JC, Maloney JD, Ritter DG, Ilstrup DM, Feldt RH. Complete atrioventricular block in patients with atrioventricular discordance. *Circulation*. 1983 Jun;67(6):1374–7.
 35. Bautista-Hernandez V, Marx GR, Gauvreau K, Mayer JE, Cecchin F, del Nido PJ. Determinants of Left Ventricular Dysfunction After Anatomic Repair of Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006 Dec;82(6):2059–66.
 36. Spigel Z, Binsalamah ZM, Caldarone C. Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries: Anatomic, Physiologic Repair, and Palliation. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual*. 2019;22:32–42.
 37. Myers PO, del Nido PJ, Geva T, Bautista-Hernandez V, Chen P, Mayer JE, et al. Impact of Age and Duration of Banding on Left Ventricular Preparation Before Anatomic Repair for Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013 Aug;96(2):603–10.
 38. Winlaw DS, McGuirk SP, Balmer C, Langley SM, Griselli M, Stümper O, et al. Intention-to-Treat Analysis of Pulmonary Artery Banding in Conditions With a Morphological Right Ventricle in the Systemic Circulation With a View to Anatomic Biventricular Repair. *Circulation*. 2005 Feb;111(4):405–11.
 39. Bautista-Hernandez V, Myers PO, Cecchin F, Marx GR, del Nido PJ. Late left ventricular dysfunction after anatomic repair of congenitally corrected transposition of the great arteries. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014 Jul;148(1):254–8.
 40. Metton O, Gaudin R, Ou P, Gerelli S, Mussa S, Sidi D, et al. Early prophylactic pulmonary artery banding in isolated congenitally corrected transposition of the great arteries☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2010 Dec;38(6):728–34.
 41. Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS, Levasseur SM, Chen J, Gersony WM, et al. The Impact of Prenatal Diagnosis of Complex Congenital Heart Disease on Neonatal Outcomes. 2011;21.
 42. Chakraborty A, Gorla SR, Swaminathan S. Impact of prenatal diagnosis of complex congenital heart disease on neonatal and infant morbidity and mortality. *Prenatal Diagnosis*. 2018 Nov;38(12):958–63.
 43. Cloete E, Bloomfield FH, Sadler L, de Laat MWM, Finucane AK, Gentles TL. Antenatal Detection of Treatable Critical Congenital Heart Disease Is Associated with Lower Morbidity and Mortality. *The Journal of Pediatrics*. 2019 Jan;204:66–70.
 44. Mahle WT, Clancy RR, Clark BJ. Impact of Prenatal Diagnosis on Survival and Early Neurologic Morbidity in Neonates With the Hypoplastic Left Heart Syndrome. :8.
 45. Calderon J, Angeard N, Moutier S, Plumet M-H, Jambaqué I, Bonnet D. Impact of Prenatal Diagnosis on Neurocognitive Outcomes in Children with Transposition of the Great Arteries. *The Journal of Pediatrics*. 2012 Jul;161(1):94-98.e1.
 46. Arya B, Glickstein JS, Levasseur SM, Williams IA. Parents of Children with Congenital Heart Disease Prefer More Information than Cardiologists Provide: Parents Prefer More Information than Cardiologists Provide. *Congenit Heart Dis*. 2013

Jan;8(1):78–85.

47. Williams IA, Shaw R, Kleinman CS, Gersony WM, Prakash A, Levasseur SM, et al. Parental Understanding of Neonatal Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2008 Nov;29(6):1059–65.

48. Chiappa E, Micheletti A, Sciarrone A, Botta G, Abbruzzese P. The prenatal diagnosis of, and short-term outcome for, patients with congenitally corrected transposition. *Cardiol Young*. 2004 Jun;14(3):265–76.

49. Sharland G. Atrioventricular and ventriculoarterial discordance (congenitally corrected transposition of the great arteries): echocardiographic features, associations, and outcome in 34 fetuses. *Heart*. 2005 Nov 1;91(11):1453–8.

50. Day TG, Woodgate T, Knee O, Zidere V, Vigneswaran T, Charakida M, et al. Postnatal Outcome Following Prenatal Diagnosis of Discordant Atrioventricular and Ventriculoarterial Connections. *Pediatr Cardiol*. 2019 Oct;40(7):1509–15.

FIGURE LEGENDS

Figure 1 - Flow chart

Figure 2 - Kaplan Meier survival curve

A. all patients

The survival rates were 96.2% at 1 year, 94.2% at 5 years and 92.7% at 10 years.

B. between antenatally (yellow curve) and postnatally (blue curve) diagnosed patients

AND: antenatally diagnosed patients; PND: postnatally diagnosed patients

There was no significant difference in mortality between antenatally and postnatally diagnosed patients.

Figure 3 - Kaplan-Meier survival curve for freedom from intervention

A. all patients

The intervention-free survival rates were 55.3% at 1 year, 40.6% at 5 years and 30.7% at 10 years.

B. between antenatally (yellow curve) and postnatally (blue curve) diagnosed patients

AND: antenatally diagnosed patients; PND: postnatally diagnosed patients

Antenatally diagnosed patients underwent surgery younger than postnatally diagnosed patients

TABLES

Table 1 - Baseline characteristics

	Total (n = 331)	AND (n = 128)	PND (n = 203)	p value
Year of birth; median [IQR]	2003 [03-08]	2007 [02-11]	2000 [03-06]	< 0.001
Male	210 (63.4%)	84 (65.6%)	126 (62.1%)	0.591
Atrial situs				0.173
Solitus	309 (93.4%)	123 (96.1%)	186 (91.6%)	
Inversus	22 (6.6%)	5 (3.9%)	17 (8.4%)	
Axis				0.087
Levocardia	242 (73.1%)	86 (67.2%)	156 (76.8%)	
Dextrocardia	60 (18.1%)	26 (20.3%)	34 (16.7%)	
Mesocardia	29 (8.8%)	16 (12.5%)	13 (6.4%)	
Isolated ccTGA	63 (19.0%)	20 (15.6%)	43 (21.2%)	0.267
VSD	223 (67.4%)	89 (69.5%)	134 (66.0%)	0.586
ASD	81 (24.5%)	43 (33.6%)	38 (18.7%)	0.005
Ostium secundum	77 (95.1%)	41 (95.3%)	36 (94.7%)	
Ostium primum	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (2.6%)	
Unknown	3 (3.9%)	2 (4.7%)	1 (2.6%)	
Pulmonary stenosis	120 (36.3%)	44 (34.4%)	76 (37.4%)	0.655
Anomaly of arterial valves *	5 (1.5%)	3 (2.3%)	2 (1.0%)	0.379
Anomaly of AV valves	83 (25.1%)	32 (25.0%)	51 (25.1%)	1.000
Tricuspid valve	76 (91.6%)	29 (90.6%)	47 (92.2%)	1.000
Ebstein	55 (72.4%)	20 (69.0%)	35 (74.5%)	
Other **	21 (27.6%)	9 (31.0%)	12 (25.5%)	
Mitral valve	5 (6.0%)	2 (1.6%)	3 (1.5%)	1.000
Complete AVSD	2 (2.4%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	1.000
Anomaly of arterial trunks	76 (23.0%)	39 (30.5%)	37 (18.2%)	0.014
Coarctation	25 (32.9%)	11 (28.2%)	14 (37.8%)	0.722
Aortic arch hypoplasia	19 (25.0%)	15 (38.5%)	4 (10.8%)	< 0.001
Persistant ductus arteriosus	40 (52.6%)	24 (61.5%)	16 (43.2%)	0.005
Other ***	13 (17.1%)	1 (2.6%)	12 (32.4%)	0.020
Anomaly of venous return	12 (3.6%)	7 (5.5%)	5 (2.5%)	0.226
Systemic	10 (83.3%)	5 (71.4%)	5 (100%)	
Pulmonary	2 (16.7%)	2 (28.6%)	0 (0%)	

* 3 aortic valve stenosis, 1 bicuspid aortic valve, 1 dysplastic pulmonary valve without stenosis

** 11 dysplasia, 6 straddling, 3 stenosis and 1 hypoplasia

*** 4 ALCAPA, 3 hypoplastic pulmonary arteries, 2 interrupted aortic arches, 3 right-sided aortic arch, and 1 aberrant origin of right subclavian artery

AND: antenatally diagnosed patients; PND: postnatally diagnosed patients; ccTGA: congenitally corrected transposition of the great arteries; VSD: ventricular septal defect; ASD: atrial septal defect; AVSD: atrioventricular septal defect
Qualitative parameters: n (%); Quantitative parameters: median [interquartile range]. p value compares AND and PND groups.

Table 2 - Circumstances of diagnosis

Antenatally diagnosed patients (AND), n = 128 (38.7%)			
Age at diagnosis; <i>mean +/- SD, gestation weeks</i>		24.6 +/- 5	
Foetal bradycardia		23 (18.0%)	
Foetal hydrops		1 (0.8%)	
Familial screening		4 (3.1%)	
Postnatally diagnosed patients (PND), n = 203 (61.3%)			
Age at diagnosis; <i>mean +/- SD, years</i>		1.6 +/- 4.2 (148)	
Asymptomatic		145 (71.4%)	
	Heart murmur	135 (93.1%)	
	Bradycardia	6 (4.1%)	
	Familial screening	2 (1.4%)	
	Unknown	3 (2.1%)	
Symptomatic		58 (28.6%)	
	Dyspnea	29 (50.0%)	
	NYHA status	2	24/54 (44.4%)
		3	2/54 (3.7%)
		4	0/54 (0%)
	Heart failure	20 (34.5%)	
	Failure to thrive	7 (12.1%)	
	Asthenia	10 (17.2%)	
	Cyanosis	10 (17.2%)	
	Syncope	3 (5.2%)	
	Aborted sudden death	1 (1.7%)	
	Other unspecified symptom	10 (17.2%)	

NYHA: New York Heart Association

Qualitative parameters: n (%); n/available data (%). Quantitative parameters: mean +/- standard deviation (available data).

Table 3 - Outcome on mortality and functional status at last follow-up

	Total (n = 331)	AND (n = 128)	PND (n = 203)	p value
Dead	27/325 (8.3%)	12 (9.4%)	15/197 (7.6%)	0.722
Age; median [IQR], years	2.5 [0.2-7.8]	0.2 [0.1-0.3]	7.0 [4.6-11.8]	< 0.001
Cause				1.000
Sudden death	2/24 (8.3%)	1 (8.3%)	1/12 (8.3%)	
Heart failure	20/24 (83.3%)	10 (83.3%)	10/12 (83.3%)	
Other*	2/24 (8.3%)	1 (8.3%)	1/12 (8.3%)	
Alive at last follow-up	298/325 (91.7%)	116 (90.6%)	182/197 (92.4%)	0.722
Age last follow-up; median [IQR], years	10.3 [4.6-17.0] (288)	6.2 [3.0-11.0] (114)	14.0 [7.6-18.4] (174)	< 0.001
Length follow-up; median [IQR], years	8.6 [3.5-14.1] (283)	6.0 [3.0-11.0] (114)	10.0 [4.0-17.0] (169)	0.001
Asymptomatic	231/283 (81.6%)	97/113 (85.8%)	134/170 (78.8%)	0.182
Heart failure	26/283 (9.2%)	9/113 (8.0%)	17/170 (10.0%)	0.711
NYHA class				0.283
1	243/263 (92.4%)	103/107 (96.3%)	140/156 (89.7%)	
2	14/263 (5.3%)	3/107 (2.8%)	11/156 (7.1%)	
3	5/263 (1.9%)	1/107 (0.9%)	4/156 (2.6%)	
4	1/263 (0.4%)	0/107 (0%)	1/156 (0.6%)	

* 1 sepsis and 1 haemorrhage

AND: antenatally diagnosed patients; PND: postnatally diagnosed patients; NYHA: New York Heart Association

Qualitative parameters: n (%); n/available data (%). Quantitative parameters: median [interquartile range] (available data). p value compares AND and PND groups.

Table 4 - Conduction disorders and arrhythmia

	Total (n = 331)	AND (n = 128)	PND (n = 203)	p value
Conduction disorders (CD)	171 (51.7%)	67 (52.3%)	104 (51.2%)	0.933
Period of CD diagnosis				< 0.001
CD antenatally diagnosed	24/122 (19.7%)	24/51 (47.1%)	0/71 (0%)	
CD postnatally diagnosed	98/122 (80.3%)	27/51 (52.9%)	71/71 (100%)	
↳ Age: median [IQR], years	2.0 [0.2-7.9] (73)	0.3 [0-5.7.0] (23)	2.7 [0.6-8.1] (50)	0.010
CD led to diagnosis of ccTGA	23 (6.9%)	18 (14.1%)	5 (2.5%)	< 0.001
Sinus node dysfunction	28 (8.5%)	9 (7.0%)	19 (9.4%)	0.590
AVB				
At diagnosis	36 (10.9%)	22 (17.2%)	14 (6.9%)	0.006
Type 1 AVB	6/34 (17.6%)	0/21 (0%)	6/13 (46.2%)	
Type 2/1 AVB	4/34 (11.8%)	1/21 (4.8%)	3/13 (23.1%)	
Complete AVB	24/34 (70.6%)	20/21 (95.2%)	4/13 (30.8%)	< 0.001
At last follow-up	135 (40.8%)	56 (43.8%)	79 (38.9%)	0.449
Type 1 AVB	32 (23.7%)	9 (16.1%)	23 (29.1%)	
Type 2/1 AVB	3 (2.2%)	1 (1.8%)	2 (2.5%)	
Complete AVB	100 (74.1%)	46 (82.1%)	54 (68.4%)	0.093
Iatrogenic AVB	33 (10.0%)	9 (7.0%)	24 (11.8%)	0.189
Post-operative	30 (9.1%)	9 (7.0%)	21 (10.3%)	
Post-catheterisation	3 (0.9%)	0 (0%)	3 (1.5%)	
Arrhythmia				
Supra-ventricular tachycardia	60/328 (18.3%)	19 (14.8%)	41/200 (20.5%)	
Age; median [IQR], years	2.0 [0.5-8] (55)	0.5 [0-2.8] (18)	3.0 [0.8-11.6] (37)	0.004
Accessory AV pathway or twin AV nodes	26/327 (8.0%)	11 (8.6%)	15/199 (7.5%)	
Age; median [IQR], years	0.5 [0.2-2.5] (19)	0.3 [0.1-0.9] (7)	1.2 [0.2-5.5] (12)	0.203
Ventricular tachycardia	46/327 (14.1%)	18 (14.1%)	28/199 (14.1%)	
Age; median [IQR], years	2.5 [0.9-10.1] (40)	0.8[0.1-2.0] (16)	7.3 [2.1-13.7] (24)	0.001
Pacemaker implantation	103 (31.1%)	47 (36.7%)	56 (27.6%)	0.104
Age; median [IQR], years	2.9 [0.3-7.4] (99)	0.9 [0.1-3.0] (45)	6.5 [2.5-11.6] (54)	< 0.001
CRT implantation	10/329 (3.0%)	2 (1.6%)	8/201 (4.0%)	0.326
Age; median [IQR], years	2.9 [2.0-3.8]	2.4 [2.2-2.6]	3.0 [2.0-4.3]	0.426

AND: antenatally diagnosed patients; PND: postnatally diagnosed patients; AVB: Atrioventricular Block; CRT: cardiac resynchronisation therapy

Qualitative parameters: n (%); n/available data (%). Quantitative parameters: median [interquartile range] (available data). p value compares AND and PND groups.

Table 5 - Intervention

	Total (n = 331)	AND (n = 128)	PND (n = 203)	p value
Conservative management*	112/328 (34.1%)	50 (39.1%)	62/200 (31.0%)	0.167
Intervention (surgery or catheterisation)	216/328 (65.9%)	78 (60.9%)	138/200 (69.0%)	
Surgery	212/328 (64.6%)	78 (60.9%)	134/200 (67.0%)	0.316
Age first surgery; <i>median [IQR], years</i>	0.5 [0.1-3.0]	0.2 [0.0-0.5]	0.9 [0.2-4.9]	< 0.001
Anatomic repair	97/323 (30.0%)	37/126 (29.4%)	60/197 (30.5%)	0.933
Age; <i>median [IQR], years</i>	3.0 [1.0-6.0] (94)	2.0 [0.9-3.6] (36)	4.0 [1.0-7.0] (58)	0.014
Double switch	88/328 (26.8%)	33 (25.8%)	55/200 (27.5%)	0.830
Age; <i>median [IQR], years</i>	2.7 [0.9-6.0] (85)	1.7 [0.8-3.1] (32)	4.0 [1.0-7.0] (53)	0.002
Rastelli, REV or Nikaidoh	9/326 (2.8%)	4/126 (3.2%)	5/200 (2.5%)	1.000
Age; <i>median [IQR], years</i>	5.6 [3.0-6.0]	6.0 [5.3-6.5]	3.0 [1.0-5.6]	0.266
Physiologic repair	59/310 (19.0%)	15/120 (12.5%)	44/190 (23.2%)	0.029
Age; <i>median [IQR], years</i>	2.6 [0.9-7.1] (52)	1.6 [0.5-2.5] (12)	3.0 [0.9-8.9] (40)	0.096
Palliative surgery				
Pulmonary banding	103/328 (31.4%)	41 (32.0%)	62/200 (31.0%)	0.941
Age; <i>median [IQR], years</i>	0.4 [0.1-2.3] (99)	0.3 [0.1-0.5]	0.9 [0.2-4.6] (58)	0.001
Systemico-pulmonary shunt	24/324 (7.4%)	5/126 (4.0%)	19/198 (9.6%)	
Systemic AV valve				
Repair	22/330 (6.7%)	8/127 (6.3%)	14 (6.9%)	1.000
Replacement	15 (4.5%)	2 (1.6%)	13 (6.4%)	0.055
Ventricular assist device	7/328 (2.1%)	4 (3.1%)	3/200 (1.5%)	0.438
Heart transplantation	7/328 (2.1%)	2 (1.6%)	5/200 (2.5%)	0.709
Catheterisation	33/326 (10.1%)	12/127 (9.4%)	21/199 (10.6%)	0.893
Age; <i>median [IQR], years</i>	3.0 [1.3-7.5] (31)	2.0 [0.1-5.9] (11)	5.0 [2.4-10.0] (20)	0.066

*simple medical therapy and/or pacemaker and/or CRT implantation

AND: antenatally diagnosed patients; PND: postnatally diagnosed patients; REV: Réparation à l'Etage Ventriculaire; CRT: cardiac resynchronisation therapy

Qualitative parameters: n (%); n/available data (%). Quantitative parameters: median [interquartile range] (available data). p value compares AND and PND groups.

Table 6 - Echographic parameters at last echocardiography

	Total (n = 331)	AND (n = 128)	PND (n = 203)	p value
Systemic ventricle EF < 35%	33*/305 (10.8%)	10/119 (8.4%)	23/186 (12.4%)	0.779
Subpulmonary ventricle EF < 35%	16/305 (5.2%)	8/119 (6.7%)	8/186 (4.3%)	0.221
Aortic valve regurgitation > B	12/305 (3.9%)	4/119 (3.4%)	8/186 (4.3%)	1.000
Systemic AV valve regurgitation > B	52**/305 (17.0%)	18/119 (15.1%)	34/186 (18.3%)	1.000
Other complication	14/305 (4.6%)	5/119 (4.2%)	9/186 (4.8%)	1.000

* 19/32 morphologic right ventricles and 13/32 morphologic left ventricles

** 37/50 tricuspid valves and 13/50 mitral valves

AND: antenatally diagnosed patients; PND: postnatally diagnosed patients; EF: ejection fraction; AV: atrioventricular
Qualitative parameters: n (%); n/available data (%). p value compares AND and PND groups.

Table 7 - Comparison of the studies dealing with prenatal diagnosis of ccTGA

Study	Year of publication	Number of cases*	Gestational age (weeks)	Isolated ccTGA	Length of follow-up	Survival	Rate of intervention**
Chiappa (48)	2004	11	24.7	unknown	25.4 m (mean)	71.4%	unknown
Sharland (49)	2005	23	20	14.7%	unknown	82.6%	unknown
Paladini (20)	2006	24	25.5	13.3%	32 m (median)	87.5%	45.8% (surgery)
					56 m (mean)		
Wan (11)	2009	14	20	unknown	23 m (median)	86% at 5 y	64% (all)
							42.9% (surgery)
Day (50)	2019	43	21	15.3%	9.5 y (median)	80%	58.1% (all)
							53.5% (surgery)
Vorisek (21)	2020	54	25.6	13%	1 m	94.2%	44% (surgery)
Krummholz (22)	2020	34	22.6	13.5%	4.98 y (mean)	91.2%	64.7% (surgery)
Our study	-	128	24.6	15.6%	9.3 y (mean)	90.6%	73.9% (all)
					8.6 y (median)		64.6% (surgery)

* number of cases of CCTGA prenatally diagnosed, born alive and with available data

** "all" means surgery, catheterisation procedure, or pacemaker implantation

m = months ; y = years

FIGURES

Figure 1

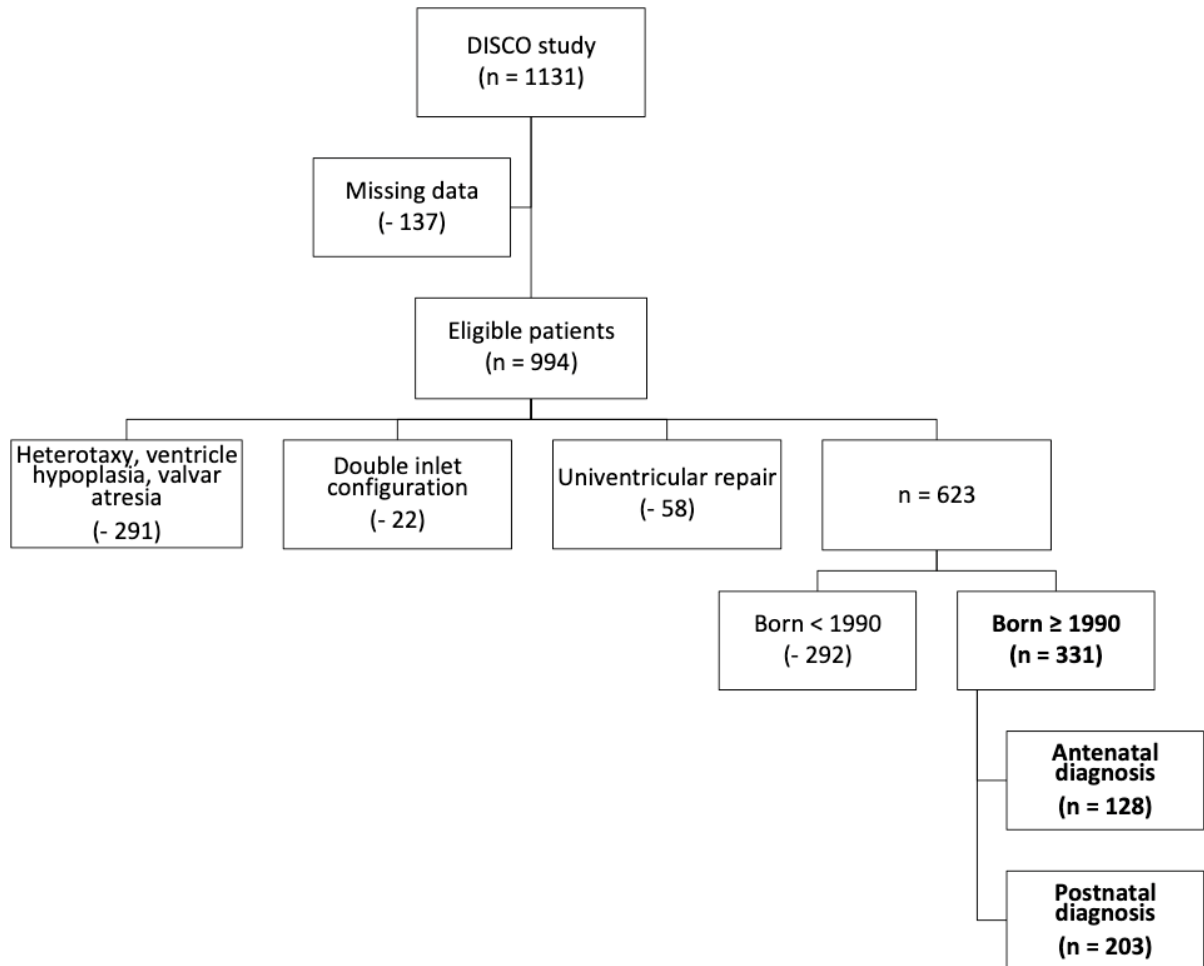


Figure 2

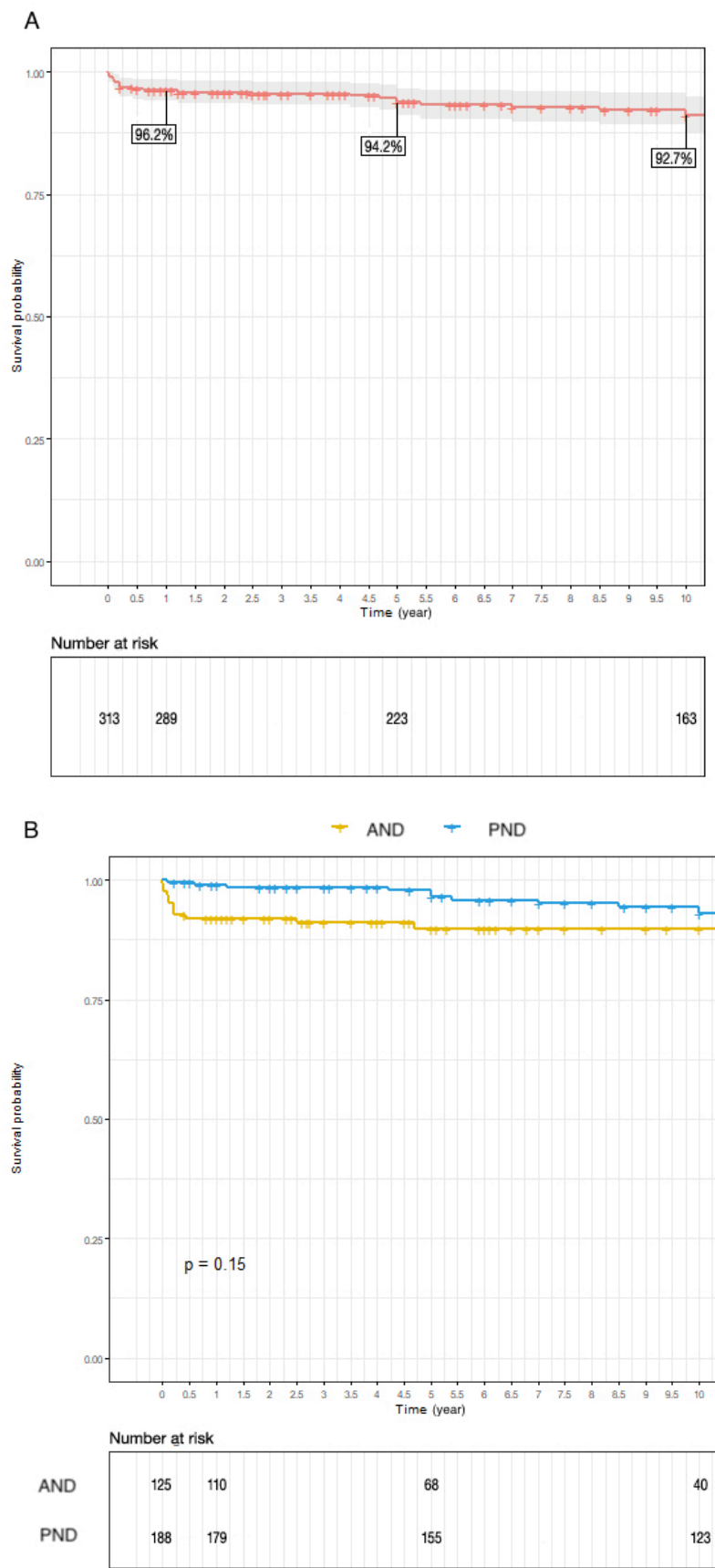
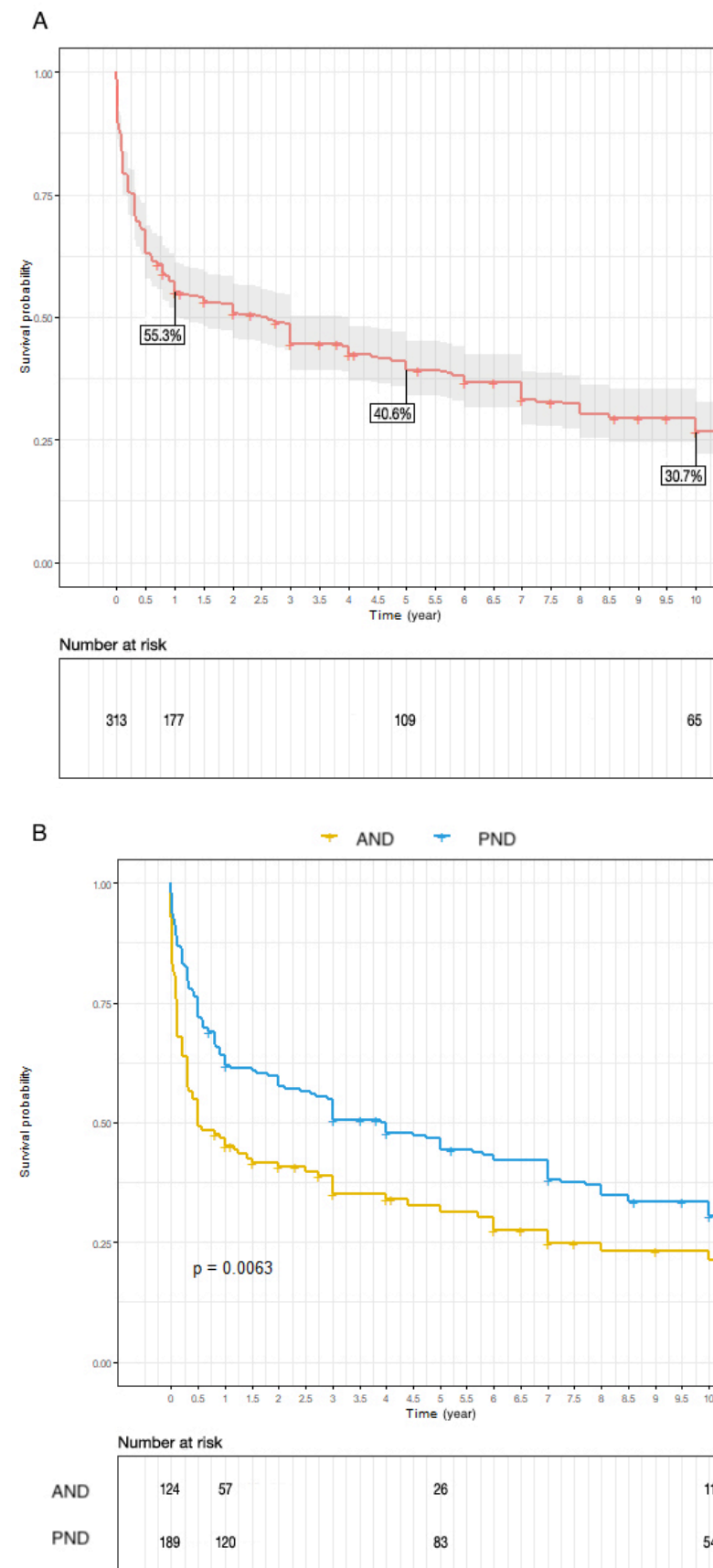


Figure 3



Supplementary files

Table S1 - Participating centres

Code	Hospital	Investigator	City	Country
CAN1	The Hospital for Sick Children / University of Toronto	Lynne Nield	Toronto	Canada
CAN2	British Columbia University Hospital / British Columbia University	Shubhayan Sanatani	Vancouver	Canada
CAN3	Institut de Cardiologie de Montréal Université de Montréal	Paul Khairy	Montréal	Canada
CAN4	CHU Sainte Justine / Université de Montréal	Sylvia Abadir	Montréal	Canada
EUR3	Helsinki University Hospital / University of Helsinki, Helsinki	Juha-Matti Happonen	Helsinki	Finland
EUR6	Birmingham Children's Hospital - NHS Foundation Trust	David Barron	Birmingham	UK
EUR8	Royal Brompton Hospital - NHS Foundation Trust / Imperial College	Sabine Ernst - Irina Suman-Horduna	London	UK
EUR10	Institute of Cardiology / Warsaw University	Ewa Kowalik - Piotr Hoffman	Warsaw	Poland
FRA1	Marie Lannelongue Hospital / Le Kremlin Bicêtre – Paris Sud University	Daniela Laux - Virginie Lambert	Paris	France
FRA4	La Pitié - La Salpêtrière Hospital / Pierre et Marie Curie University	Guillaume Duthoit	Paris	France
FRA5	George Pompidou European Hospital / Paris V University	Magalie Ladouceur - Eloi Marijon	Paris	France
FRA6	Haut Lévêque Hospital – IHU LYRIC / Victor Segalen - Bordeaux 2 University	Jean-Benoit Thambo - Pierre Bordachar	Bordeaux	France
FRA7	Nantes University Hospital – L'Institut du Thorax / Nantes University	Laurianne Le Gloan - Patrice Guerin - Véronique Gournay †	Nantes	France
FRA9	Clinique Pasteur	Nicolas Combes	Toulouse	France
FRA10	Toulouse University Hospital / Toulouse III – Paul Sabatier University	Philippe Maury	Toulouse	France
FRA11	Marseille University Hospital – La Timone / Marseille University	Linda Koutbi	Marseille	France
FRA13	Dijon University Hospital – Le Bocage / Bourgogne University	Caroline Bonnet	Dijon	France
FRA14	Cabinet de Cardiologie pédiatrique	Guy Vaksman - Adélaïde Richard	Lille	France
FRA15	Clinique de l'Orangerie	Céline Gronier	Strasbourg	France
FRA17	Montpellier University Hospital / Montpellier University	Grégoire De Lavilleon	Montpellier	France
FRA18	Lille University Hospital / Lille University	Christelle Marquié	Lille	France

FRA19	Reims University Hospital / Reims University	Anne Charbonneau	Reims	France
FRA20	Amiens University Hospital / Amiens University	Bérangère Hiel	Amiens	France
USA2	Mayo Clinic / Mayo Clinic College of Medicine	Christopher McLeod	Rochester, MN	USA
USA4	New York Presbyterian Hospital / Columbia University	Emile Bacha - Leonardo Liberman - Eric Silver	New-York, NY	USA
USA6	Saint Louis Children's Hospital / Washington University Heart Center	George F. Van Hare	Saint-Louis, MO	USA
USA7	Nemours/Alfred I. DuPont Hospital for Children	Christian Pizarro - Joel Temple	Wilmington, DE	USA
USA10	Yale-New Haven Children's Hospital University of Yale	Robert Elder	New Haven	USA
USA12	Children's Hospital & Medical Center University of Nebraska	Christopher Erickson	Omaha	USA

Table S2 - Outcome on mortality and functional status at last follow-up of the subgroup of isolated ccTGA

	Isolated ccTGA (n = 63)	Isolated ccTGA AND (n = 20)	Isolated ccTGA PND (n = 43)	p value
Dead	1/60 (1.7%)	0 (0%)	1/40 (2.5%)	1.000
Age; median, years	5.0		5.0	
Cause				
Sudden death	0 (0%)		0 (0%)	
Heart failure	1 (100%)		1 (100%)	
Other	0 (0%)		0 (0%)	
Alive at last follow-up	59/60 (98.3%)	20 (100%)	39/40 (97.5%)	1.000
Age at last follow-up; median [IQR], years	15.8 [8.0-20.0] (58)	8.3 [4.8-14.8]	17.8 [10.2-21.5] (38)	0.001
Length of follow-up; median [IQR], years	9.0 [4.0-17.0] (57)	7.0 [4.0-13.3]	10.0 [4.0-17.5] (37)	0.384
Asymptomatic	51/57 (89.5%)	20 (100%)	31/37 (83.8%)	0.147
Heart failure	3/57 (5.3%)	0 (0%)	3/37 (8.1%)	0.545
NYHA class				1.000
1	53/56 (94.6%)	20 (100%)	33/36 (91.7%)	
2	1/56 (1.8%)	0 (0%)	1/36 (2.8%)	
3	1/56 (1.8%)	0 (0%)	1/36 (2.8%)	
4	1/56 (1.8%)	0 (0%)	1/36 (2.8%)	

ccTGA: congenitally corrected transposition of the great arteries; AND: antenatally diagnosed patients; PND: postnatally diagnosed patients; NYHA: New York Heart Association

Qualitative parameters: n (%); n/available data (%). Quantitative parameters: median [interquartile range] (available data). p value compares AND and PND groups.

Table S3 - Conduction disorders and arrhythmia in the subgroup of isolated ccTGA

	Isolated ccTGA (n = 63)	Isolated ccTGA AND (n = 20)	Isolated ccTGA PND (n = 43)	p value
Conduction disorders (CD)	32 (50.8%)	9 (45.0%)	23 (53.5%)	0.721
Period of CD diagnosis				0.001
CD antenatally diagnosed	5/24 (20.8%)	5/7 (71.4%)	0/17 (0%)	
CD postnatally diagnosed	19/24 (79.2%)	2/7 (28.6%)	17/17 (100%)	
↳ Age; median [IQR], years	7.0 [2.0-11.1] (14)	9.0 [4.9-13.0]	7.0 [2.0-11.0] (12)	0.865
CD led to diagnosis of ccTGA	6 (9.5%)	3 (15.0%)	3 (7.0%)	0.583
Sinus node dysfunction	2 (3.2%)	0 (0%)	2 (4.7%)	0.835
AVB				
At diagnosis	11 (17.5%)	5 (25.0%)	6 (14.0%)	0.472
Type 1 AVB	3/10 (30.0%)	0/4 (0%)	3 (50.0%)	
Type 2/1 AVB	1/10 (10.0%)	0/4 (0%)	1 (16.7%)	
Complete AVB	6/10 (60.0%)	4/4 (100%)	2 (33.3%)	0.066
At last follow-up	29 (46.0%)	8 (40.0%)	21 (48.8%)	0.701
Type 1 AVB	6 (20.7%)	1 (12.5%)	5 (23.8%)	
Type 2/1 AVB	1 (3.4%)	0 (0%)	1 (4.8%)	
Complete AVB	22 (75.9%)	7 (87.5%)	15 (71.4%)	0.993
Iatrogenic AVB	2 (3.2%)	0 (0%)	2 (4.7%)	1.000
Post-operative	2 (3.2%)	0 (0%)	2 (4.7%)	
Post-catheterisation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Arrhythmia				
Supra-ventricular tachycardia	9/62 (14.5%)	0 (0%)	9/42 (21.4%)	
Age; median [IQR], years	10.0 [6.9-12.3] (7)		10.0 [6.9-12.3] (7)	
Accessory AV pathway or twin AV nodes	5/62 (8.1%)	2 (10.0%)	3/42 (7.1%)	1.000
Age; median [IQR], years	1.6 [0.9-4.0] (4)	1.6 [1.4-1.8]	5.0 [2.5-7.5] (2)	1.000
Ventricular tachycardia	4/62 (6.5%)	0 (0%)	4/42 (9.5%)	
Age; median [IQR], years	14.6 [8.7-16.3] (3)		14.6 [8.7-16.3] (3)	
Pacemaker implantation	22 (34.6%)	7 (35.0%)	15 (34.9%)	1.000
Age; median [IQR], years	6.0 [0.9-8.2] (21)	0.9 [0.2-3.7]	7.5 [5.9-11.8] (14)	0.030
CRT implantation	2/62 (3.2%)	1 (5.0%)	1/42 (2.4%)	0.545
Age; median [IQR], years	2.5 [2.3-2.8]	2.0	3.0	0.317

ccTGA: congenitally corrected transposition of the great arteries; AND: antenatally diagnosed patients; PND: postnatally diagnosed patients; AVB: atrioventricular block; CRT: cardiac resynchronisation therapy

Qualitative parameters: n (%); n/available data (%). Quantitative parameters: median [interquartile range] (available data). p value compares AND and PND groups.

Table S4 - Intervention for subgroup of isolated ccTGA

	Isolated ccTGA (n = 63)	Isolated ccTGA AND (n = 20)	Isolated ccTGA PND (n = 43)	p value
Conservative management*	43/62 (69.4%)	13 (65.0%)	30/42 (71.4%)	0.827
Intervention (surgery or catheterisation)	19/62 (30.6%)	7 (35.0%)	12 (28.6%)	
Surgery	19/62 (30.6%)	7 (35.0%)	12 (28.6%)	0.827
Age first surgery; <i>median [IQR], years</i>	3.0 [0.5-7.0]	0.4 [0.1-2.0]	6.4 [2.9-8.9]	0.002
Anatomic repair (double switch)	7/62 (11.3%)	2 (10.0%)	5/42 (11.9%)	1.000
Age; <i>median [IQR], years</i>	6.0 [3.3-8.0]	3.3 [3.1-3.4]	8.0 [6.0-8.0]	0.241
Pulmonary banding	16/62 (25.8%)	7 (35.0%)	9/42 (21.4%)	0.353
Age; <i>median [IQR], years</i>	2.0 [0.4-4.8]	0.3 [0.1-0.5]	4.0 [3.0-8.0]	0.001
Systemic AV valve				
Repair	2 (3.2%)	0 (0%)	2 (4.7%)	1.000
Replacement	2 (3.2%)	0 (0%)	2 (4.7%)	1.000
Ventricular assist device	1/62 (1.6%)	0 (0%)	1/42 (2.4%)	1.000
Heart transplantation	0	0	0	

* simple medical therapy and/or pacemaker and/or CRT implantation

ccTGA: congenitally corrected transposition of the great arteries; AND: antenatally diagnosed patients; PND: postnatally diagnosed patients; AV: atrioventricular; CRT: cardiac resynchronisation therapy

Qualitative parameters: n (%); n/available data (%). Quantitative parameters: median [interquartile range] (available data). p value compares AND and PND groups.

Table S5 - Echographic parameters at last echocardiography among subgroup of isolated ccTGA

	Isolated ccTGA (n = 63)	Isolated ccTGA AND (n = 20)	Isolated ccTGA PND (n = 43)	p value
Systemic ventricle EF < 35%	2*/60 (3.2%)	0 (0%)	2/40 (5.0%)	NA
Subpulmonary ventricle EF < 35%	1/60 (1.6%)	0 (0%)	1/40 (2.5%)	NA
Aortic valve regurgitation > B	2/60 (3.2%)	0 (0%)	2/40 (5.0%)	1.000
Systemic AV valve regurgitation > B	7**/60 (11.1%)	0 (0%)	7/40 (17.5%)	NA
Other complication	2/60 (3.2%)	0 (0%)	2/40 (5.0%)	1.000

* 1 morphologic right ventricle and 1 morphologic left ventricle

** 6/7 tricuspid valves and 1/7 mitral valve

ccTGA: congenitally corrected transposition of the great arteries; AND: antenatally diagnosed patients; PND: postnatally diagnosed patients; EF: ejection fraction; AV: atrioventricular

Qualitative parameters: n (%); n/available data (%).p value compares AND and PND groups. NA: not applicable

Table S6 - Echographic parameters at diagnosis

Echographic parameters	Total (n = 331)	AND (n = 128)	PND (n = 203)
Sub-pulmonary ventricle EF			
- Preserved	291/303 (96.0%)	114/120 (95.0%)	177/183 (96.7%)
- 35-50%	9/303 (3.0%)	5/120 (4.2%)	4/183 (2.2%)
- <35%	3/303 (1.0%)	1/120 (0.8%)	2/183 (1.1%)
Sub-pulmonary AV valve regurgitation			
- A	231/262 (88.2%)	89/104 (85.6%)	142/158 (89.9%)
- B	27/262 (10.3%)	12/104 (11.5%)	15/158 (9.5%)
- C	4/262 (1.5%)	3/104 (2.9%)	1/158 (0.6%)
- D	0/262 (0%)	0/104 (0%)	0/158 (0%)
Sub-aortic ventricle EF			
- Preserved	275/302 (91.1%)	110/120 (91.7%)	165/182 (90.7%)
- 35-50%	20/302 (6.6%)	7/120 (5.8%)	13/182 (7.1%)
- <35%	7/302 (2.3%)	3/120 (2.5%)	4/182 (2.2%)
Sub-aortic AV valve regurgitation			
- A	162/281 (57.7%)	75/113 (66.4%)	87/168 (51.8%)
- B	85/281 (30.2%)	31/113 (27.4%)	54/168 (32.1%)
- C	29/281 (10.3%)	5/113 (4.4%)	24/168 (14.3%)
- D	5/281 (1.8%)	2/113 (1.8%)	3/168 (1.8%)
Aortic valve regurgitation			
- A	234/260 (90.0%)	92/105 (87.6%)	142/155 (91.6%)
- B	23/260 (8.8%)	12/105 (11.4%)	11/155 (7.1%)
- C	3/260 (1.2%)	1/105 (1.0%)	2/155 (1.3%)
- D	0/260 (0%)	0/105 (0%)	0/155 (0%)

AND: antenatally diagnosed patients; PND: postnatally diagnosed patients; EF: ejection fraction; AV: atrioventricular
n/available data (%)

Table S7 - Echographic parameters at diagnosis in the subgroup of isolated ccTGA

Echographic parameters	Isolated ccTGA (n = 63)	Isolated ccTGA AND (n = 20)	Isolated ccTGA PND (n = 43)
Sub-pulmonary ventricle EF			
- Preserved	57/58 (98.3%)	19/19 (100%)	38/39 (97.4%)
- 35-50%	1/58 (1.7%)	0/19 (0%)	1/39 (2.6%)
- <35%	0/58 (0%)	0/19 (0%)	0/39 (0%)
Sub-pulmonary AV valve regurgitation			
- A	47/51 (92.2%)	15/17 (88.2%)	32/34 (94.1%)
- B	4/51 (7.8%)	2/17 (11.8%)	2/34 (5.9%)
- C	0/51 (0%)	0/17 (0%)	0/34 (0%)
- D	0/51 (0%)	0/17 (0%)	0/34 (0%)
Sub-aortic ventricle EF			
- Preserved	54/58 (93.1%)	19/19 (100%)	35/39 (89.7%)
- 35-50%	4/58 (6.9%)	0/19 (0%)	4/39 (10.3%)
- <35%	0/58 (0%)	0/19 (0%)	0/39 (0%)
Sub-aortic AV valve regurgitation			
- A	34/56 (60.7%)	13/18 (72.2%)	21/38 (55.3%)
- B	17/56 (30.4%)	5/18 (27.8%)	12/38 (31.6%)
- C	4/56 (7.1%)	0/18 (0%)	4/38 (10.5%)
- D	1/56 (1.8%)	0/18 (0%)	1/38 (2.6%)
Aortic valve regurgitation			
- A	44/49 (89.8%)	13/16 (81.2%)	31/33 (93.9%)
- B	5/49 (10.2%)	3/16 (18.8%)	2/33 (6.1%)
- C	0/49 (0%)	0/16 (0%)	0/33 (0%)
- D	0/49 (0%)	0/16 (0%)	0/33 (0%)

ccTGA: congenitally corrected transposition of the great arteries; AND: antenatally diagnosed patients; PND: postnatally diagnosed patients; EF : ejection fraction; AV: atrioventricular
n/available data (%)

PERSPECTIVES

Avec la généralisation et le perfectionnement du diagnostic anténatal, il est légitime de vouloir en connaître les impacts. Son appréciation n'est pas évidente, et fait appel à des questionnements d'ordre philosophique et éthique (65). Notre étude s'inscrivait dans cette démarche et consistait à évaluer l'effet du diagnostic anténatal des doubles discordances spécifiquement.

L'atout majeur de notre étude est de décrire précisément une large cohorte de doubles discordances, pathologie rare dont la fréquence évaluée à 0,02 pour 1000 naissances vivantes (10) rend limitée la documentation de son évolution. Nous exposons ainsi un reflet le plus fidèle possible du devenir des doubles discordances telles qu'elles sont prises en charge de nos jours.

Nous avons émis l'hypothèse que le diagnostic anténatal pouvait réduire la mortalité des patients porteurs d'une double discordance, en permettant une surveillance et si besoin une prise en charge plus précoce qu'en cas de diagnostic postnatal. Effectivement, nous montrons dans notre analyse que les patients diagnostiqués en anténatal bénéficient d'interventions (pacemaker et chirurgies) plus jeunes que les autres. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de retentissement significatif en terme de mortalité, ni de statut fonctionnel, entre ces patients.

Pour autant, les bénéfices du diagnostic anténatal ne se mesurent pas qu'en terme de mortalité. En effet, nous savons actuellement que des fonctions neurocognitives telles que la théorie de l'esprit peuvent être altérées chez les patients porteurs d'une cardiopathie congénitale, tandis que le QI reste souvent normal (66). Or le pronostic neurologique pourrait être amélioré par le diagnostic anténatal. C'est ce que montrent Mahle et al (67) sur les complications neurologiques à court terme des patients porteurs d'un syndrome d'hypoplasie du cœur gauche, et Calderon et al (68) sur les fonctions exécutives à moyen terme d'enfants porteurs d'une transposition des gros vaisseaux. Le devenir neurodéveloppemental est un élément important abordé lors du conseil anténatal (51), son évolution chez les patients porteurs d'une DD diagnostiqués en anténatal doit être documentée et comparée à celle des patients diagnostiqués en postnatal.

Egalement au cœur des questions des parents, il est aujourd'hui essentiel d'évaluer la qualité de vie des patients porteurs d'une malformation cardiaque. De manière intéressante, les scores de qualité de vie rapportés par les enfants avec cardiopathie congénitale sont proches de ceux de la population générale du même âge (69). Peu d'études se sont préoccupées spécifiquement de la qualité de vie des patients avec DD (70,71). D'après Cotts et al (71), les adultes porteurs d'une DD décrivaient une moins bonne qualité de vie selon la « satisfaction with life scale ». Dans l'étude de Gaies et al (70), les patients ayant eu une réparation anatomique avaient des scores plus bas au sein des items du « school functioning » par rapport aux patients ayant conservé un ventricule droit systémique. Dans cette analyse, une durée prolongée d'hospitalisation et la pose d'un pacemaker étaient des facteurs associées à une moins bonne qualité de vie chez ces patients. L'impact du diagnostic anténatal sur la qualité de vie reste donc à évaluer.

Enfin, le conseil anténatal et la préparation psychologique parentale font partie des avantages du diagnostic anténatal, mais restent difficiles à mesurer en pratique. L'étude d'Arya et al (51) met en exergue le besoin des parents d'être informés dès la période anténatale, avec une attention particulière autour de la qualité de vie. Williams et al (52) indiquent que le diagnostic anténatal améliore la connaissance des parents au sujet de la cardiopathie de leur enfant. Nous avons mesuré un taux d'intervention à 44.7% durant la première année de vie, et Krummholz et al (12) rapportent même un taux de 63% durant le premier mois, il semble légitime que les parents puissent recevoir ce genre d'information pendant la grossesse.

L'impact du diagnostic anténatal en terme de morbi-mortalité est intimement lié à la prise en charge postnatale. D'un côté, son bénéfice peut tendre à s'effacer s'il existe une prise en charge d'urgence en soins primaire et secondaire, notamment néonataux, extrêmement performante. Ceci concerne essentiellement les cardiopathies à risque néonatal immédiat. De l'autre, le bénéfice d'avoir une connaissance anténatale de la cardiopathie peut être difficile à mettre en évidence si la prise en charge ultérieure reste de toute façon peu codifiée. C'est le cas de la double discordance où les indications thérapeutiques sont encore loin d'être standardisées.

Lundstrom et al (30) préconisent d'opérer avant que les symptômes d'insuffisance cardiaque apparaissent, car le pronostic post-opératoire de ces patients dépend

fortement de leur classe fonctionnelle pré-opératoire. Ils conseillent ainsi d'intervenir précocement sur des critères de dilatation ventriculaire droite et/ou d'insuffisance tricuspidale. Filippov et al (46) soulignent que les patients avec un VD systémique sont à risque de défaillance cardiaque et d'arythmies létales de manière imprévisible, et recommandent alors un suivi tous les 6 à 8 mois avec échocardiographie, épreuve d'effort, voire IRM. Le diagnostic anténatal trouve donc toute sa place au sein de ces stratégies qui visent à suivre et intervenir avant même la déclaration de symptômes.

Non spécifique de la double discordance mais souvent associé, la connaissance anténatale d'un trouble de conduction de haut degré peut permettre d'améliorer la prise en charge néonatale immédiate avec une naissance dans un milieu spécialisé capable d'implanter un stimulateur cardiaque (55).

Les perspectives de travail que l'on peut dégager de cette thèse seraient de réaliser une évaluation comparative du devenir neurodéveloppemental des patients porteurs d'une double discordance, entre ceux diagnostiqués en anténatal par rapport à ceux diagnostiqués en post-natal, ainsi que de leur qualité de vie.

ANNEXES

Classification des valvulopathies selon les recommandations AHA/ACC guidelines (61)

Stage	Definition	Description
A	At risk	Patients with risk factors for development of VHD
B	Progressive	Patients with progressive VHD (mild-to-moderate severity and asymptomatic)
C	Asymptomatic severe	Asymptomatic patients who have the criteria for severe VHD: C1: Asymptomatic patients with severe VHD in whom the left or right ventricle remains compensated C2: Asymptomatic patients with severe VHD, with decompensation of the left or right ventricle
D	Symptomatic severe	Patients who have developed symptoms as a result of VHD

VHD indicates valvular heart disease.

REFERENCES

1. Dolk H, Loane M, Garne E, a European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group. Congenital Heart Defects in Europe: Prevalence and Perinatal Mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011 Mar;123(8):841–9.
2. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Nov;58(21):2241–7.
3. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, Thieulin A-C, Jouannic J-M, Magnier S, et al. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study. *Heart*. 2012 Nov 15;98(22):1667–73.
4. Eckersley L, Sadler L, Parry E, Finucane K, Gentles TL. Timing of diagnosis affects mortality in critical congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 2016 Jun;101(6):516–20.
5. Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermont L, Le Bidois J, Kachaner J, et al. Detection of Transposition of the Great Arteries in Fetuses Reduces Neonatal Morbidity and Mortality. *Circulation*. 1999 Feb 23;99(7):916–8.
6. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved Surgical Outcome After Fetal Diagnosis of Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Circulation*. 2000 Jun 13;102(24):2936–41.
7. Wan AW, Jevremovic A, Selamet Tierney ES, McCrindle BW, Dunn E, Manlhiot C, et al. Comparison of Impact of Prenatal Versus Postnatal Diagnosis of Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries. *The American Journal of Cardiology*. 2009 Nov;104(9):1276–9.
8. Allan LD, Crawford DC, Chita SK. Prenatal screening for congenital heart disease. *Heart*. 1994;3.
9. Freedom RM, Benson LN. Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries. In: *Neonatal Heart Disease* [Internet]. London: Springer London; 1992 [cited 2021 Sep 6]. p. 523–42. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4471-1814-5_31
10. Webb CL. Congenitally corrected transposition of the great arteries: clinical features, diagnosis and prognosis. *Progress in Pediatric Cardiology*. 1999 Jun;10(1):17–30.
11. Paladini D, Volpe P, Marasini M, Russo MG, Vassallo M, Gentile M, et al. Diagnosis, characterization and outcome of congenitally corrected transposition of the great arteries in the fetus: a multicenter series of 30 cases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Mar;27(3):281–5.
12. Krummholz A, Gottschalk I, Geipel A, Herberg U, Berg C, Gembruch U, et al. Prenatal diagnosis, associated findings and postnatal outcome in fetuses with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2020 Nov 20 [cited 2021 Mar 7]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-020-05886-8>
13. Lytzen R, Vejlsstrup N, Bjerre J, Petersen OB, Leenskjold S, Dodd JK, et al. Live-Born Major Congenital Heart Disease in Denmark: Incidence, Detection Rate, and Termination of Pregnancy Rate From 1996 to 2013. *JAMA Cardiol*. 2018 Sep 1;3(9):829.
14. Vorisek CN, Enzensberger C, Willomeit S, Kurkevych A, Stessig R, Ritgen J, et al. Prenatal Diagnosis and Outcome of Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries – A Multicenter Report of 69 Cases. *Ultraschall in Med*. 2020 Jan 29;a-1069-7698.
15. van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJM.

- The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Jan;8(1):50–60.
16. Kuehl KS, Loffredo CA. Population-based study of l-transposition of the great arteries: Possible associations with environmental factors. *Birth Defect Res A*. 2003 Mar;67(3):162–7.
 17. Piacentini G, Digilio MC, Capolino R, Zorzi AD, Toscano A, Sarkozy A, et al. Familial recurrence of heart defects in subjects with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Med Genet*. 2005 Aug 30;137A(2):176–80.
 18. Sharland G. Atrioventricular and ventriculoarterial discordance (congenitally corrected transposition of the great arteries): echocardiographic features, associations, and outcome in 34 fetuses. *Heart*. 2005 Nov 1;91(11):1453–8.
 19. Digilio MC, Casey B, Toscano A, Calabrò R, Pacileo G, Marasini M, et al. Complete Transposition of the Great Arteries. :7.
 20. McEwing RL, Chaoui R. Congenitally corrected transposition of the great arteries: clues for prenatal diagnosis: Prenatal diagnosis of corrected transposition. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Jan;23(1):68–72.
 21. Van Praagh. Terminology of congenital heart disease. *Circulation*. 1977.pdf.
 22. Kutty S, Danford DA, Diller G-P, Tutarel O. Contemporary management and outcomes in congenitally corrected transposition of the great arteries. *Heart*. 2018 Jul;104(14):1148–55.
 23. Arribard N, Mostefa Kara M, Hascoët S, Bessières B, Bonnet D, Houyel L. Congenitally corrected transposition of the great arteries: is it really a transposition? An anatomical study of the right ventricular septal surface. *J Anat*. 2020 Feb;236(2):325–33.
 24. Anderson RH, Becker AE, Arnold R, Wilkinson JL. The Conducting Tissues in Congenitally Corrected Transposition. *Circulation*. 1974 Nov;50(5):911–23.
 25. Dick M, Van Praagh R, Rudd M, Folkerth T, Castaneda AR. Electrophysiologic delineation of the specialized atrioventricular conduction system in two patients with corrected transposition of the great arteries in situs inversus (I,D,D). *Circulation*. 1977 Jun;55(6):896–900.
 26. Wilkinson JL, Smith A, Lincoln C, Anderson RH. Conducting tissues in congenitally corrected transposition with situs inversus. *Heart*. 1978 Jan 1;40(1):41–8.
 27. Anderson RH, Arnold R, Wilkinson JL. The conducting system in congenitally corrected transposition. *The Lancet*. 1973 Jun;301(7815):1286–8.
 28. Day TG, Woodgate T, Knee O, Zidere V, Vigneswaran T, Charakida M, et al. Postnatal Outcome Following Prenatal Diagnosis of Discordant Atrioventricular and Ventriculoarterial Connections. *Pediatr Cardiol*. 2019 Oct;40(7):1509–15.
 29. Warnes CA. Transposition of the Great Arteries. *Circulation*. 2006 Dec 12;114(24):2699–709.
 30. Lundstrom U, Bull C, Wyse RKH, Somerville J. The Natural and Unnatural History of Congenitally Corrected Transposition. 1990;8.
 31. Anderson KR, Danielson GK, McGoon DC, Lie JT. Ebstein's anomaly of the left-sided tricuspid valve: pathological anatomy of the valvular malformation. *Circulation*. 1978 Sep;58(3 Pt 2):187–91.
 32. Huhta JC, Maloney JD, Ritter DG, Ilstrup DM, Feldt RH. Complete atrioventricular block in patients with atrioventricular discordance. *Circulation*. 1983 Jun;67(6):1374–7.
 33. Friedberg DZ, Nadas AS. Clinical Profile of Patients with Congenital Corrected Transposition of the Great Arteries: A Study of 60 Cases. *N Engl J Med*. 1970 May 7;282(19):1053–9.
 34. Hornung TS, Bernard EJ, Jaeggi ET, Howman-Giles RB, Celermajer DS, Hawker RE.

- Myocardial perfusion defects and associated systemic ventricular dysfunction in congenitally corrected transposition of the great arteries. *Heart*. 1998 Oct 1;80(4):322–6.
35. Hauser M. Impaired myocardial blood flow and coronary flow reserve of the anatomical right systemic ventricle in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Heart*. 2003 Oct 1;89(10):1231–5.
 36. Prieto LR, Hordof AJ, Secic M, Rosenbaum MS, Gersony WM. Progressive Tricuspid Valve Disease in Patients With Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries. *Circulation*. 1998 Sep 8;98(10):997–1005.
 37. Graham TP, Bernard YD, Mellen BG, Celermajer D, Baumgartner H, Cetta F, et al. Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000 Jul;36(1):255–61.
 38. Rutledge JM, Nihill MR, Fraser CD, Smith OE, McMahon CJ, Bezold LI. Outcome of 121 Patients with Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries. *Pediatr Cardiol*. 2002 Mar;23(2):137–45.
 39. Roffi M, de Marchi SF, Seiler C. Congenitally corrected transposition of the great arteries in an 80 year old woman. *Heart*. 1998 Jun 1;79(6):622–3.
 40. Wissocque L, Mondésert B, Dubart AE. Late diagnosis of isolated congenitally corrected transposition of the great arteries in a 92-year old woman. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 May;49(5):1524–5.
 41. Placci A, Lovato L, Bonvicini M. Congenitally corrected transposition of the great arteries in an 83-year-old asymptomatic patient: description and literature review. *Case Reports*. 2014 Oct 21;2014(oct21 1):bcr2014204228–bcr2014204228.
 42. Presbitero P, Somerville J, Rabajoli F, Stone S, Conte MR. Corrected transposition of the great arteries without associated defects in adult patients: clinical profile and follow up. :3.
 43. Myers PO, del Nido PJ, Geva T, Bautista-Hernandez V, Chen P, Mayer JE, et al. Impact of Age and Duration of Banding on Left Ventricular Preparation Before Anatomic Repair for Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013 Aug;96(2):603–10.
 44. Winlaw DS, McGuirk SP, Balmer C, Langley SM, Griselli M, Stümper O, et al. Intention-to-Treat Analysis of Pulmonary Artery Banding in Conditions With a Morphological Right Ventricle in the Systemic Circulation With a View to Anatomic Biventricular Repair. *Circulation*. 2005 Feb;111(4):405–11.
 45. Cools B, Brown SC, Louw J, Heying R, Meyns B, Gewillig M. Pulmonary artery banding as ‘open end’ palliation of systemic right ventricles: an interim analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012 Apr 1;41(4):913–8.
 46. Filippov. Management of Systemic Right Ventricular Failure in Patients With Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries. 2016;11.
 47. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Lhomme A, Bonnet D, et al. Trends in Prenatal Diagnosis, Pregnancy Termination, and Perinatal Mortality of Newborns With Congenital Heart Disease in France, 1983–2000: A Population-Based Evaluation. *Pediatrics*. 2005 Jan;115(1):95–101.
 48. Wong SF, Chan FY, Cincotta RB, Lee-Tannock A, Ward C. Factors influencing the prenatal detection of structural congenital heart diseases: Prenatal detection of congenital heart diseases. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Jan;21(1):19–25.
 49. Meller C. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. *Arch Argent Pediat* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Aug 23];118(2). Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n2a17e.pdf>

50. Tegnander E, Williams W, Johansen OJ, Blaas H-GK, Eik-Nes SH. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30 149 fetuses-detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Mar;27(3):252–65.
51. Arya B, Glickstein JS, Levasseur SM, Williams IA. Parents of Children with Congenital Heart Disease Prefer More Information than Cardiologists Provide: Parents Prefer More Information than Cardiologists Provide. *Congenit Heart Dis*. 2013 Jan;8(1):78–85.
52. Williams IA, Shaw R, Kleinman CS, Gersony WM, Prakash A, Levasseur SM, et al. Parental Understanding of Neonatal Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2008 Nov;29(6):1059–65.
53. Copel JA, Cullen M, Green JJ, Mahoney MJ, Hobbins JC, Kleinman CS. The frequency of aneuploidy in prenatally diagnosed congenital heart disease: An indication for fetal karyotyping. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1988 Dec;158(2):409–13.
54. Holland BJ, Myers JA, Woods CR. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Jun;45(6):631–8.
55. Glatz AC, Gaynor JW, Rhodes LA, Rychik J, Tanel RE, Vetter VL, et al. Outcome of high-risk neonates with congenital complete heart block paced in the first 24 hours after birth. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008 Sep;136(3):767–73.
56. Sizarov A, Boudjemline Y. Valve Interventions in Utero: Understanding the Timing, Indications, and Approaches. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017 Sep;33(9):1150–8.
57. Marshall AC, van der Velde ME, Tworetzky W, Gomez CA, Wilkins-Haug L, Benson CB, et al. Creation of an Atrial Septal Defect In Utero for Fetuses With Hypoplastic Left Heart Syndrome and Intact or Highly Restrictive Atrial Septum. *Circulation*. 2004 Jul 20;110(3):253–8.
58. Chiappa E, Micheletti A, Sciarrone A, Botta G, Abbruzzese P. The prenatal diagnosis of, and short-term outcome for, patients with congenitally corrected transposition. *Cardiol Young*. 2004 Jun;14(3):265–76.
59. Franklin RCG, Béland MJ, Colan SD, Walters HL, Aiello VD, Anderson RH, et al. Nomenclature for congenital and paediatric cardiac disease: the International Paediatric and Congenital Cardiac Code (IPCCC) and the Eleventh Iteration of the International Classification of Diseases (ICD-11). *Cardiol Young*. 2017 Dec;27(10):1872–938.
60. Houyel L, Khoshnood B, Anderson RH, Lelong N, Thieulin A-C, Goffinet F, et al. Population-based evaluation of a suggested anatomic and clinical classification of congenital heart defects based on the International Paediatric and Congenital Cardiac Code. 2011;9.
61. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun 10;129(23):2440–92.
62. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Mar;53(11):976–81.
63. Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Mar;53(11):982–91.

64. Elizari MV, Acunzo RS, Ferreiro M. Hemiblocks Revisited. *Circulation*. 2007 Mar 6;115(9):1154–63.
65. Bonnet D. Impacts of prenatal diagnosis of congenital heart diseases on outcomes. *Transl Pediatr*. 2021 Aug;10(8):2241–9.
66. Calderon J, Bonnet D, Courtin C, Concordet S, Plumet M-H, Angeard N. Executive function and theory of mind in school-aged children after neonatal corrective cardiac surgery for transposition of the great arteries: Executive Function and Theory of Mind in Children with TGA. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010 Dec;52(12):1139–44.
67. Mahle WT, Clancy RR, Clark BJ. Impact of Prenatal Diagnosis on Survival and Early Neurologic Morbidity in Neonates With the Hypoplastic Left Heart Syndrome. :8.
68. Calderon J, Angeard N, Moutier S, Plumet M-H, Jambaqué I, Bonnet D. Impact of Prenatal Diagnosis on Neurocognitive Outcomes in Children with Transposition of the Great Arteries. *The Journal of Pediatrics*. 2012 Jul;161(1):94-98.e1.
69. Amedro P, Dorka R, Moniotte S, Guillaumont S, Fraisse A, Kreitmann B, et al. Quality of Life of Children with Congenital Heart Diseases: A Multicenter Controlled Cross-Sectional Study. *Pediatr Cardiol*. 2015 Dec;36(8):1588–601.
70. Gaies MG, Watnick CS, Gurney JG, Bove EL, Goldberg CS. Health-related quality of life in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011 Jul;142(1):136–41.
71. Cotts T, Malviya S, Goldberg C. Quality of life and perceived health status in adults with congenitally corrected transposition of the great arteries. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012 Apr;143(4):885–90.

Titre de Thèse : IMPACT DU DIAGNOSTIC ANTÉNATAL SUR LE DEVENIR DES PATIENTS PORTEURS D'UNE DOUBLE DISCORDANCE - ANALYSE AU SEIN DE LA COHORTE DISCO

RESUME (10 lignes)

L'impact du diagnostic anténatal des doubles discordances est peu documenté. Nous l'avons étudié au sein d'une large cohorte internationale rétrospective de doubles discordances. Nous n'avons pas mis en évidence d'impact significatif du diagnostic anténatal sur le taux de mortalité, mais les patients diagnostiqués en anténatal mourraient plus tôt. Les patients diagnostiqués en anténatal présentent des troubles de conduction plus précoces, ce qui peut grever leur pronostic. Ils ont également bénéficié plus précocement d'implantation de pacemaker et on eu des chirurgies plus jeunes, notamment concernant les cerclages pulmonaires et les réparations anatomiques. L'impact du diagnostic anténatal sur la morbidité et la qualité de vie reste à étudier.

MOTS-CLES

CARDIOPATHIE CONGENITALE ; DOUBLE DISCORDANCE ; DOUBLE DISCORDANCE ISOLEE ; VENTRICULE DROIT SYSTEMIQUE ; DIAGNOSTIC ANTENATAL ; DEVENIR