

Le débit cardiaque, acteur majeur de la morphogenèse asymétrique des arcs aortiques

Fanny Bajolle, Stéphane Zaffran

F. Bajolle : Centre de Référence

Malformations Cardiaques Congénitales Complexes, Service de Cardiologie Pédiatrique-M3C, Hôpital Necker-Enfants-Malades AP-HP, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

S. Zaffran : Institut de Biologie du Développement de Marseille-Luminy, CNRS UMR 6216, Université de la Méditerranée, Campus Scientifique de Luminy, Case 907, 13009 Marseille, France.

fanny.bajolle@nck.aphp.fr

zaffran@ibdm.univ-mrs.fr

> Les arcs aortiques, au nombre de six paires, sont des vaisseaux transitoires reliant le sac aortique aux paires d'aortes dorsales. Ils sont situés dans les arcs pharyngiens. Afin de vasculariser l'embryon, le débit cardiaque se distribue de façon symétrique dans ces arcs, puis dans les aortes dorsales. Mais progressivement au cours de la vie embryonnaire, les arcs aortiques peuvent régresser, changer de longueur ou de position. Ainsi, l'anatomie définitive est asymétrique. Les récentes recherches menées sur le rôle de l'hémodynamique au cours du développement embryonnaire ont démontré qu'il existait un lien entre le débit cardiaque et le changement de forme des cellules et/ou l'expression de gènes [1-4]. Une nouvelle publication vient renforcer cette idée en démontrant que l'asymétrie de la crosse aortique est déterminée par le débit cardiaque préférentiel dans les arcs aortiques gauches [5]. Elle suggère que la rotation du myocarde à la base de la voie efférente (aorte et tronc pulmonaire) [6], sous le contrôle de *Pitx2*, participe à cette hémodynamique particulière [5].

Établissement de la latéralité de la crosse aortique

Au cours du développement normal, les deux premiers arcs aortiques s'atrophient. Le remodelage des III^e et IV^e arcs aortiques droit et gauche, du VI^e arc aortique gauche, et la régression du VI^e arc aortique droit et de l'aorte dorsale droite, permettent l'anatomie normale de la crosse à gauche et du canal artériel dans sa concavité (Figure 1A).

La latéralité, ou *situs*, des organes internes des vertébrés est déterminée par le signal Nodal exprimé de façon asymétrique dans le mésoderme latéral [7]. Un défaut de ce signal entraîne des hétérotaxies, caractérisées par des anomalies de *situs* des organes viscéraux et des cardiopathies congénitales complexes. Chez la souris, le gène *Nodal* est initialement exprimé dans tout le nœud (l'équivalent de l'organisateur de Spemann de l'amphibien)¹, puis son expression se restreint du côté gauche. L'expression de *Pitx2*, gène à homéoboîte, est alors activée dans le mésoderme latéral gauche en réponse au signal asymétrique de Nodal, et son expression est maintenue dans les tissus formant les arcs pharyngiens [7, 8]. Les bases cellulaires et moléculaires de cette morphogenèse asymétrique restent inconnues. Cependant, des modèles animaux (poisson et souris) suggèrent que l'hémodynamique embryonnaire puisse être une composante déterminante dans la latéralité des organes [1-4].

Les acteurs de la latéralité de la crosse aortique : *Pitx2* et le débit cardiaque

Pour identifier les mécanismes assurant le *situs* normal de la crosse aortique, Yashiro et ses collègues (Université d'Osaka, Japon) ont utilisé une lignée de souris mutante (*Pitx2*^{ΔASE/ΔASE}) dans laquelle le niveau d'expression de *Pitx2* est réduit [9]. L'analyse de cette lignée montre que l'ablation unilatérale de l'expression de

Pitx2 perturbe le remodelage asymétrique des arcs aortiques et entraîne des anomalies de *situs* de la crosse de l'aorte (latéralisation aléatoire de la crosse aortique). Les observations révèlent qu'aucune cellule positive pour *Pitx2* n'est présente dans le VI^e arc aortique (droit et gauche) des mutants *Pitx2*^{ΔASE/ΔASE} [5]. Ces résultats suggèrent que, bien que le remodelage asymétrique des arcs aortiques requière *Pitx2*, il ne dépend pas de sa fonction dans les arcs aortiques. Ainsi, les auteurs s'appuient sur une étude récente montrant que *Pitx2* est aussi nécessaire à la rotation du myocarde à la base de la voie efférente (Figure 1A) [6], pour avancer l'hypothèse selon laquelle la latéralisation de la crosse aortique pourrait être le résultat de la rotation de la voie efférente. Celle-ci induirait la distribution préférentielle du débit cardiaque à gauche et la réduction du débit cardiaque à droite, participant de cette manière à l'asymétrie de développement de la crosse aortique. Pour tester leur hypothèse, les auteurs ont réalisé une microchirurgie ayant pour but de réduire le débit cardiaque à gauche en ligaturant les 3 arcs pharyngiens gauches (Figure 1B). Cette manipulation, après mise en culture des embryons, a entraîné une régression du VI^e arc aortique gauche et la persistance du VI^e arc aortique droit (Figure 1B). En modulant la physiologie cardiaque des débits, ils ont également évalué l'effet du ralentissement du rythme cardiaque sur l'anatomie des arcs. L'adjonction de propranolol dans le milieu de culture (β-bloquant, molécule qui bloque les récepteurs adrénergiques β,

¹ Un centre organisateur est un groupe de cellules envoyant des signaux inducteurs permettant de contrôler le devenir des tissus voisins et leur arrangement spatial coordonné.



diminuant ainsi la fréquence cardiaque) a induit une diminution de débit cardiaque dans les arcs aortiques. De ce fait, elle a entraîné une régression bilatérale du VI^e arc aortique. Ces résultats montrent que les caractéristiques du débit cardiaque, à travers les arcs aortiques, sont déterminantes dans la persistance du VI^e arc aortique gauche chez la souris.

Expression asymétrique de VEGF et PDGF-A dans les arcs aortiques

Pour analyser le comportement des facteurs de croissance impliqués dans le remodelage du VI^e arc aortique, les auteurs ont testé l'expression de différentes molécules telles que le PDGF-A (*platelet-derived growth factor A*) et le récepteur 2 au VEGF (*vascular endothelial growth factor*).

Ces molécules sont impliquées dans la latéralisation du VI^e arc aortique. En effet, l'expression de *pdgfa* est maintenue exclusivement dans le VI^e arc aortique gauche et la quantité de VEGFR2-phosphorylé diminue dans les cellules endothéliales du VI^e arc aortique droit. L'utilisation d'inhibiteurs du récepteur au PDGF et de la voie VEGFR, ainsi que l'expression ectopique

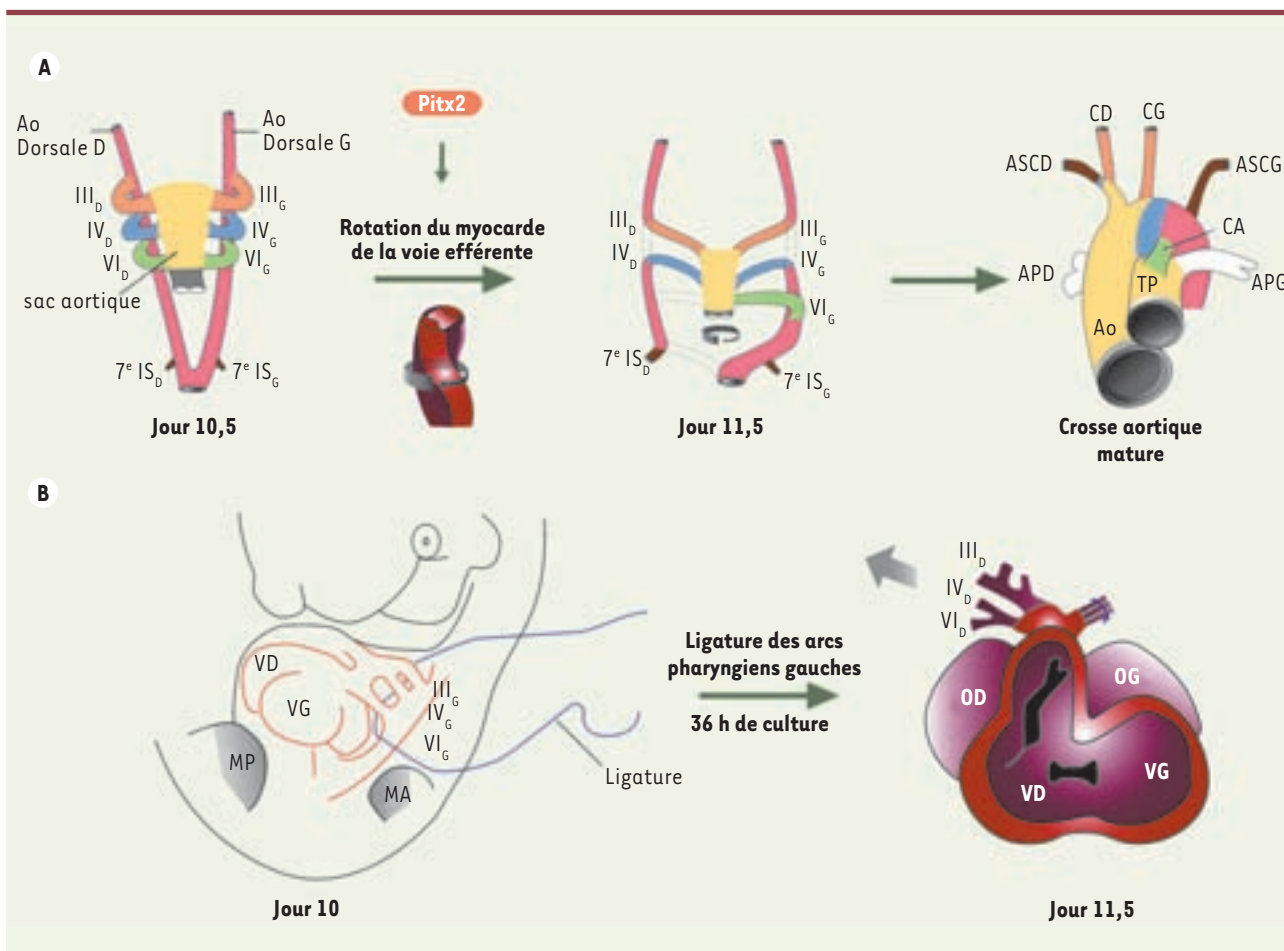


Figure 1. Les caractéristiques du débit cardiaque sont à l'origine du remodelage asymétrique des arcs aortiques. A. Développement normal des arcs aortiques chez la souris. Les arcs aortiques sont des vaisseaux reliant le sac aortique aux paires d'aortes dorsales. Au jour 10,5 embryonnaire du développement de la souris, le système vasculaire est encore symétrique. Le mouvement de rotation du myocarde de la voie efférente va entraîner un développement asymétrique des arcs aortiques, via la régression de certains segments de ceux-ci et des aortes dorsales (en pointillé). À ce stade, le débit cardiaque est préférentiel dans les arcs aortiques gauches. Le remodelage des III^e et IV^e arcs aortiques droit et gauche, du VI^e arc aortique gauche, et la régression du VI^e arc aortique droit et de l'aorte dorsale droite, permettent l'anatomie normale de la crosse à gauche et du canal artériel dans sa concavité. **B.** Stratégie expérimentale développée par Yashiro *et al.* [5] consistant à ligaturer les arcs pharyngiens gauches d'un embryon de souris à 10 jours de développement. Cette ligature bloque le débit cardiaque à gauche. Ceci conduit à la régression des arcs aortiques gauches et, dans le même temps, à la persistance des arcs aortiques droits. Ao : aorte ; APD : artère pulmonaire droite ; APG : artère pulmonaire gauche ; ASCD : artère sous-clavière droite ; ASCG : artère sous-clavière gauche ; CA : canal artériel ; CD : carotide droite ; CG : carotide gauche ; D : droite ; G : gauche ; IS : inter-segmentaire ; MA : membre antérieur ; MP : membre postérieur ; OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; TP : tronc pulmonaire ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche. (orange) III^e arc aortique ; (bleu) IV^e arc aortique ; (vert) VI^e arc aortique ; (rose) aortes dorsales ; (marron) 7^e artère intersegmentaire.

du transgène *Vegfa* confirment l'implication de ces molécules dans la formation normale de la crosse aortique. Il est

intéressant de noter que ces molécules sont aussi impliquées dans la régression des vaisseaux tumoraux [10]. Ainsi, la

distribution préférentielle du débit cardiaque, à droite comme à gauche, a une action sur le PDGF-A et le récepteur 2 au VEGF.

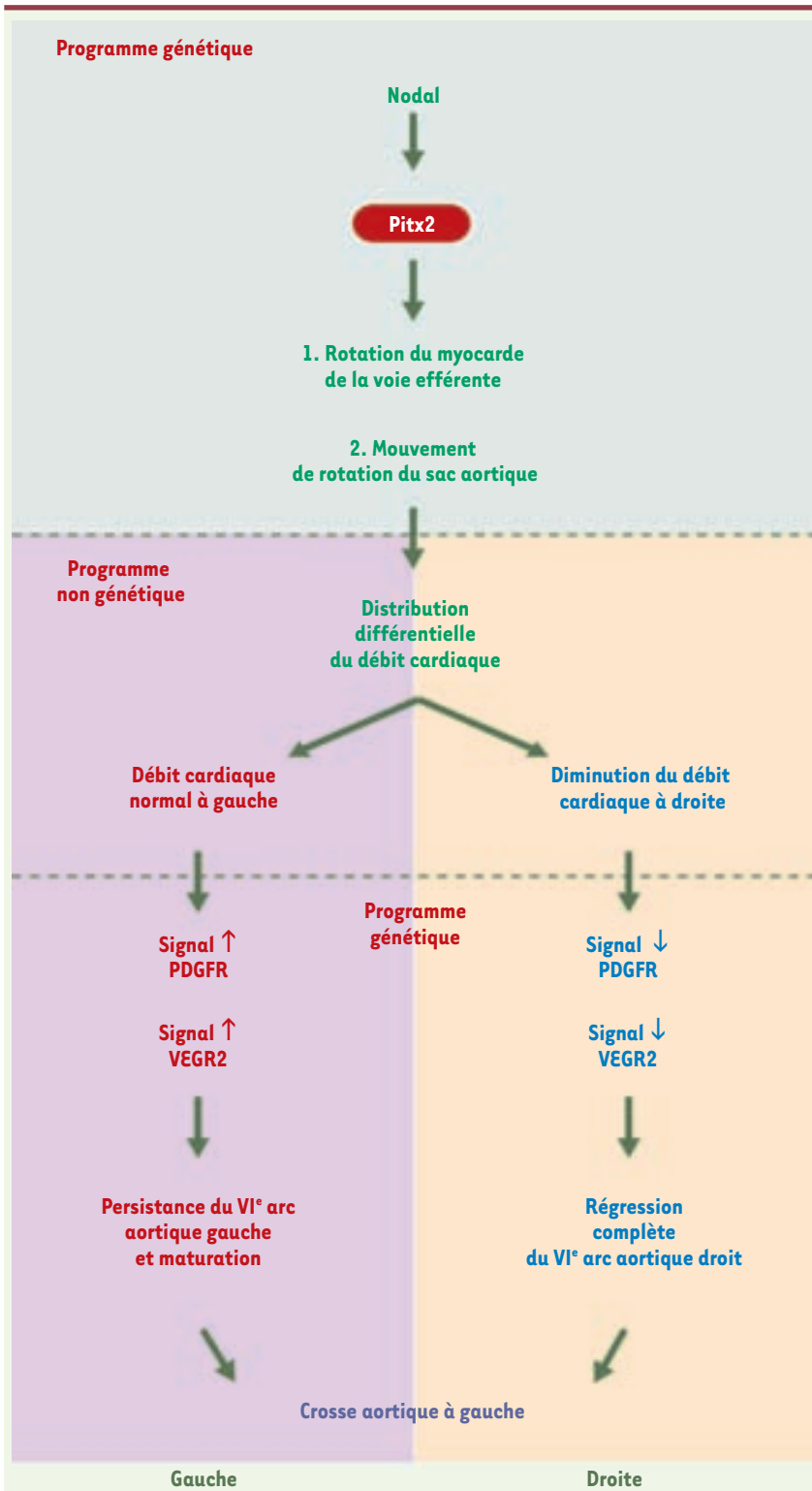


Figure 2. Modèle de conversion de l'information génétique de l'asymétrie droite-gauche en morphogénèse asymétrique de la crosse aortique.

Conclusion

Les résultats présentés par Yashiro et ses collègues ont permis de proposer un modèle reliant le caractère préférentiel du débit cardiaque à travers les arcs aortiques gauches, à un programme génétique : l'expression asymétrique de *Pitx2* induit la rotation du myocarde de la voie efférente, entraînant un débit cardiaque préférentiel dans le VI^e arc aortique gauche et ainsi sa persistance, grâce au maintien des signaux PDGF et VEGF. La régression du VI^e arc aortique droit est liée à la diminution du débit cardiaque et de l'expression des signaux PDGF et VEGF à droite (Figure 2). L'ensemble permet le remodelage asymétrique des arcs aortiques et l'anatomie normale de la crosse à gauche. ♦

Haemodynamic induces aortic arch asymmetry

REMERCIEMENTS

Nous remercions Damien Bonnet et Nicolas Bertrand pour leurs commentaires.

RÉFÉRENCES

1. Jones EA, Le Noble F, Eichmann A. What determines blood vessel structure? Genetic pre-specification versus hemodynamics. *Physiology (Bethesda)* 2006 ; 21 : 388-95.
2. Hove JR, Koster RW, Forouhar AS, et al. Intracardiac fluid forces are an essential epigenetic factor for embryonic cardiogenesis. *Nature* 2003 ; 421 : 172-7.
3. Sidi S, Rosa FM. Mécanotransduction des forces hémodynamiques et organogénèse. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 557-61.
4. Auman HJ, Coleman H, Riley HE, et al. Functional modulation of cardiac form through regionally confined cell shape changes. *PLoS Biol* 2007 ; 5 : e53.
5. Yashiro K, Shiratori H, Hamada H. Haemodynamics determined by a genetic programme govern asymmetric development of the aortic arch. *Nature* 2007 ; 450 : 285-8.
6. Bajolle F, Zaffran S, Kelly RG, et al. Rotation of the myocardial wall of the outflow tract is implicated in the normal positioning of the great arteries. *Circ Res* 2006 ; 98 : 421-8.
7. Hamada H, Meno C, Watanabe D, Saijoh Y. Establishment of vertebrate left-right asymmetry. *Nat Rev Genet* 2002 ; 3 : 103-13.
8. Franco D, Campione M. The role of *Pitx2* during cardiac development. Linking left-right signaling and congenital heart diseases. *Trends Cardiovasc Med* 2003 ; 13 : 157-63.
9. Shiratori H, Sakuma R, Watanabe M, et al. Two-step regulation of left-right asymmetric expression of *Pitx2*: initiation by nodal signaling and maintenance by *Nkx2*. *Mol Cell* 2001 ; 7 : 137-49.
10. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003 ; 9 : 653-60.