

# Diagnostic prénatal et planification du traitement des défauts cardiaques congénitaux – limites et possibilités



Matthias Meyer-Wittkopf<sup>a</sup>, Luigi Raio<sup>a</sup>, Matthias Nelle<sup>b</sup>, Mladen Pavlovic<sup>c</sup>, Thierry Carrel<sup>d</sup>, Daniel Surbek<sup>a</sup>

Inselspital Bern

<sup>a</sup> Klinik und Polikliniken für Frauenheilkunde, <sup>b</sup> Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Abt. Neonatologie,

<sup>c</sup> Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Abt. Kinderkardiologie, <sup>d</sup> Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefässchirurgie

## Quintessence

- Les anomalies cardiovasculaires comptent parmi les malformations congénitales les plus répandues; elles requièrent une intervention chirurgicale chez le nouveau-né ou l'enfant dans plus de la moitié des cas.
- Le diagnostic échographique prénatal ne permet pas seulement une classification précoce des défauts cardiaques, mais contribue aussi à donner le meilleur conseil possible aux parents dans les domaines de la périnatalogie, de la cardiologie pédiatrique et de la cardiochirurgie, ainsi que pour la planification de l'accouchement et des traitements futurs.
- La connaissance préalable des anomalies vasculaires et cardiaques qui, non traitées, peuvent causer in utero des lésions secondaires progressives évoluant vers le développement d'un cœur fonctionnellement univentriculaire, soulève de plus en plus fréquemment la question du moment optimal d'une intervention pré- ou postnatale.
- A l'heure actuelle, le test prénatal précoce assorti d'une surveillance optimisée de la grossesse est une mesure suffisante pour prévenir une décompensation cardiaque intra-utérine dans plus de 90% des défauts cardiaques congénitaux complexes, car des concepts établis de traitement postnatal existent de longue date et la palliation prénatale n'a pas dépassé, même dans la littérature internationale, le stade de l'étude casuistique.

## Summary

### Prenatal diagnosis and therapy in congenital heart disease – possible benefits and current shortcomings

- *Babies with hypoplastic left or right heart syndrome or other malformations with single ventricle physiology and associated hypoplasia of the great arteries are still a challenge in terms of survival.*
- *The vast majority of these forms of congenital heart disease are related to abnormal morphogenesis during early intrauterine development and can be diagnosed accurately by foetal echocardiography.*
- *Early knowledge of these conditions not only improves our understanding of the progression of these malformations but is encouraging some researchers to explore new minimal invasive therapeutic approaches with a view to early pre- and postnatal cardiac palliation.*
- *The upcoming expansion of foetal cardiac interventions to ameliorate critically progressive foetal lesions intensifies the need to address issues such as the adequacy of technology and patient selection, as well as morbidity of the subjects undergoing these procedures.*

## Introduction

Les malformations cardiaques comptent parmi les malformations congénitales les plus fréquentes et sont rapportées avec une incidence de 0,5 à 1% chez les nouveau-nés. La moitié environ de ces malformations cardiaques et vasculaires sont sévères et nécessitent en général un ou plusieurs traitements chirurgicaux chez le nouveau-né ou l'enfant en bas âge [10, 11, 19, 23, 32]. En Suisse, toute femme enceinte a droit à deux examens échographiques de routine dans le cadre des soins prénatals prodigués par le gynécologue traitant. En plus de suivre la croissance de l'enfant et l'évolution de la grossesse, le deuxième examen et – de plus en plus souvent aussi – le premier ont pour fonction de déceler d'éventuelles malformations. Or, des études prospectives nationales et internationales sur le dépistage prénatal des défauts cardiaques montrent que seuls 10 à 30% des défauts cardiaques et 20 à 50% des vices du cœur décelables en échographie transthoracique apicale ventriculaire ont été effectivement diagnostiqués avant la naissance [10, 17–20, 33, 35–38, 40, 52]. Si l'on examine attentivement les chiffres de mortalité des nouveau-nés, on s'aperçoit qu'environ 20% des décès de nourrissons et 50% des décès par malformation cardiaque chez les nourrissons sont encore attribués à des anomalies cardiaques ou à des malformations cardiovasculaires congénitales [11, 18, 19, 33, 34]. Une collaboration interdisciplinaire entre la néonatalogie, la médecine prénatale et l'obstétrique, la cardiologie pédiatrique, la cardiochirurgie pédiatrique et la génétique humaine sont indispensables pour améliorer la situation initiale d'un traitement périnatal de ces nouveau-nés porteurs à la naissance d'une pathologie parfois grave. Lorsqu'un défaut cardiaque est identifié avant la naissance, l'enfant peut souvent être mis au monde normalement au centre de soins périnatals ou de cardiologie pédiatrique, puis pris en charge et traité dans l'un des services hospitaliers attenants. A part les options thérapeutiques qu'offrent la médecine intensive et le traitement

médicamenteux, il est souvent important d'avoir également la possibilité d'un traitement interventionnel et/ou chirurgical précoce pour améliorer le pronostic des nouveau-nés cardiaques [10, 11, 18-20, 23, 27, 35, 36, 51].

Ainsi, plusieurs grandes études ont pu montrer que la découverte prénatale d'une transposition des grands vaisseaux ou d'un syndrome d'hypoplasie du cœur gauche permettait d'améliorer sensiblement non seulement la prise en charge périnatale, mais aussi la mortalité et la morbidité postopératoires des enfants concernés [3, 9, 18, 19, 45, 51]. D'autre part, des voix de plus en plus nombreuses se font entendre pour postuler que le traitement postnatal des malformations cardiaques diagnostiquées in utero intervient en fait trop tard, étant donné que les causes morphologiques de ces pathologies (par ex. sténoses ou dysplasies valvulaires) induisent des modifications hémodynamiques intracardiaques et intravasculaires qui entraînent souvent, durant la croissance fœtale, des lésions secondaires en partie irréversibles de segments cardiaques et vasculaires qui étaient indemnes de toute malformation primaire [4, 6, 12, 13, 18, 19, 25-27, 30, 37, 45].

Il va sans dire que ces idées sur la genèse et la progressivité prénatale des malformations cardiaques congénitales auront une influence décisive sur les concepts de traitement futurs. Le débat sur les évolutions possibles dans le domaine du traitement in utero de certains défauts cardiaques obstructifs au cours des prochaines années peut encore paraître spéculatif à l'heure actuelle [5, 6, 12, 13, 18, 19, 25-27, 30, 37, 45]. Néanmoins, cet article a pour but de fournir en temps utile une présentation critique condensée, non seulement des possibilités actuelles de diagnostic et de conseil prénatal, mais aussi des premières casuistiques in utero.

### **Indications et limitations du diagnostic cardiaque prénatal**

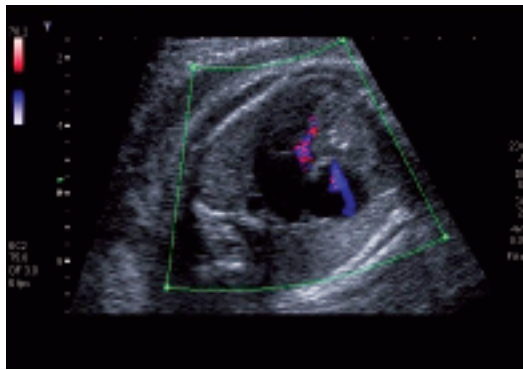
Le problème de l'adressage à un service de cardiographie fœtale spécialisé dans la recherche ou la confirmation du diagnostic d'une malformation cardiaque congénitale est étroitement lié à celui de la reconnaissance de facteurs de risque éventuels. Des facteurs de risque anamnestiques ou génétiques, évent. moléculaires (anamnèse familiale, exposition à des agents tératogènes au début de la grossesse, maladies gravidiques, nouvelles mutations démontrables en génétique moléculaire) n'existent que chez environ 10-30% des fœtus porteurs de vices du cœur [16, 18, 19, 21, 22, 32, 34, 35, 37]. Par conséquent, comme dans 70-90% des défauts cardiaques congénitaux, aucun facteur de risque ne peut être décelé ni par l'anamnèse, ni par des méthodes conventionnelles, génétiques ou moléculaires, seules les

«anomalies échographiques» au dépistage obstétrique dans le cadre de la prévention prénatale peuvent servir de guide à une utilisation efficace de l'expertise disponible dans les centres prénatals et périnatals.

Dans un «collectif à faible risque», l'échographie transthoracique apicale ventriculaire permet à elle seule de déceler environ 40-50% des défauts cardiaques congénitaux; l'examen additionnel des voies d'écoulement sanguin et des deux grandes artères fait monter ce taux à 65-70%, un chiffre qui inclut l'ensemble des défauts cardiaques critiques [17-20, 33, 34, 36, 37]. Toutefois, ce potentiel est actuellement loin d'être atteint. Dans les rapports de diagnostic de malformations prénatales, les défauts cardiaques congénitaux sont clairement sous-représentés par rapport à d'autres malformations organiques, vu qu'ils échappent au diagnostic prénatal dans la plupart des cas [10, 11, 16-20, 24, 28, 33, 36, 38, 40, 52]. La raison en est que l'interprétation des images de coupe prises depuis plusieurs points de focalisation exige une bonne capacité de vision spatiale de l'examineur, et que même l'évaluation d'images d'échographie transthoracique apicale ventriculaire parfaitement réglées dépend largement du niveau de formation de l'évaluateur. En outre, la qualité de l'image diagnostique du cœur du fœtus dépend fortement de la constitution et de l'étendue des couches tissulaires maternelles et fœtales qui le recouvrent.

Il est d'une importance cruciale que toutes les malformations soient recensées le plus précisément possible au stade prénatal, en particulier pour l'enfant à naître chez lequel le diagnostic prénatal a permis de déceler des malformations extracardiaques supplémentaires. Le cas échéant, la détection d'anomalies chromosomiques concomitantes permet de renoncer à d'autres mesures diagnostiques ou de nature à prolonger la grossesse, qui sont éprouvantes pour la mère et dont certaines peuvent compromettre sérieusement le pronostic fœtal.

Un autre groupe de patientes, de plus en plus nombreuses, qui devraient faire l'objet de mesures intensives de diagnostic prénatal sont celles qui renoncent délibérément à un examen chromosomique pourtant indiqué dans leur cas, parce que la procédure (par ex. amniocentèse ou choriocentèse) comporte une faible risque de fausse couche. Dans ce collectif plus qu'ailleurs, l'exclusion certaine d'un vice du cœur chez le fœtus par échographie est d'autant plus importante qu'environ 50% des nouveau-nés porteurs de trisomie 21, 99% des porteurs de trisomie 18, 90% des porteurs de trisomie 13 ainsi que 35% des fœtus atteints du syndrome d'Ullrich-Turner présentent un défaut cardiaque [18, 19, 20-22, 28, 33, 34, 40]. Il n'existe à ce jour que peu d'études réalisées dans l'espace germanophone qui aient examiné dans quelle mesure les défauts cardiaques congénitaux sont réellement dépistés



**Figure 1**

Image d'un cœur fœtal porteur d'une malformation en échocardiographie bidimensionnelle. Vue transthoracique apicale ventriculaire dans la 24<sup>e</sup> semaine de grossesse, avec insuffisance de la valve tricuspide (jet bleu turbulent) secondaire à une atrésie de la valve pulmonaire et septum intact pendant la systole. En raison du degré d'obstruction extrême des voies d'écoulement sanguin, le ventricule droit a montré, pendant toute la suite de la grossesse, une progression des processus de modification endocardiques et myocardiques existants à l'admission.

chez les fœtus dans le cadre général de la prévention prénatale et les parents sont adressés à un centre de périnatalogie/cardiologie pédiatrique pour le diagnostic approfondi, le conseil et la planification des traitements futurs [23, 24, 40]. Au vu de leurs résultats, qui ont crûment révélé par ex. que le taux de détection prénatale des pathologies congénitales du cœur droit ne dépassait pas 10%, les auteurs ont fort justement conclu que des progrès décisifs ne seraient possibles qu'au prix d'une amélioration notable du niveau de formation et de l'équipement technologique de tous les acteurs impliqués dans le dépistage prénatal des malformations. Le fait que le diagnostic externe de suspicion d'un défaut cardiaque puisse être confirmé chez la plupart des fœtus examinés dans un centre régional de médecine prénatale souligne l'importance de la détection primaire dans le cadre de ces examens préventifs [18-20, 23, 24, 33, 35, 36]. La plupart des défauts cardiaques congénitaux peuvent en principe être diagnostiqués lors de l'échocardiographie prénatale, et le taux de détection se situe entre 85 et 95% dans les centres tertiaires de périnatalogie [9-11, 16-20, 23, 24, 35, 36, 44].

Il reste malgré tout quelques cas où un diagnostic exact et complet n'est possible qu'après la naissance, car toutes les méthodes actuelles d'imagerie des défauts cardiaques in utero se heurtent à de nombreuses limites. Elles sont notamment sujettes à des perturbations dues aux mouvements du fœtus et leur efficacité dépend fortement de la position fœtale. Les segments cardiaques couverts par des structures osseuses appartenant au thorax, au dos ou aux membres du fœtus, ou les structures postérieures du cœur en présence d'un oligohydramnios ou d'un an-

hydramnios sont impossibles à visualiser intégralement, surtout si la grossesse est avancée, en raison de l'absence de fenêtre échographique «fœtale». Une autre limite se trouve dans la visualisation suboptimale ou incomplète de segments cardiaques fœtaux lorsque l'espace de transmission des ultrasons à travers les structures maternelles est augmenté ou se trouve en conditions placentaires ou amniotiques défavorables (par ex. fœtus en position profonde dans l'utérus ou l'abdomen).

Dans la pratique clinique, les spécialistes en médecine prénatale, en périnatalogie, en néonatalogie, en cardiologie et en cardiochirurgie pédiatriques sont confrontés presque quotidiennement à un certain flou dans le diagnostic cardiaque prénatal. Malgré toutes ces limites connues de longue date, la détection prénatale précoce des défauts cardiaques contribue de façon décisive à l'optimisation de la prise en charge pré- et périnatale. Celle-ci se compose d'un conseil interdisciplinaire complet aux parents, d'un éventuel diagnostic chromosomique prénatal, de l'exclusion par échographie de toute malformation extracardiaque, du choix du lieu et de la date de l'accouchement dans un centre de périnatalogie ou de cardiologie pédiatrique et enfin, de la capacité de réaliser des interventions immédiates sur des défauts cardiaques critiques. Le seul diagnostic prénatal d'une anomalie cardiaque, non accompagné d'un conseil en cardiologie/cardiochirurgie pédiatrique portant sur l'ensemble des aspects du pronostic prénatal et postnatal, crée non seulement une inquiétude extrême chez les parents mais peut, dans des cas isolés, mettre en danger la continuité de la grossesse.

### Progression in utero de défauts cardiaques congénitaux

Des séries d'études en cardiologie pédiatrique postnatale ont montré que très peu de défauts cardiaques évoluent sans intervention vers une amélioration, voire une guérison spontanée au cours du temps (par ex. réparation spontanée d'un défaut musculaire du septum ventriculaire). Au contraire, la plupart des défauts cardiaques congénitaux, en particulier des défauts complexes, montrent une évolution progressive continue avec des phénomènes secondaires consécutifs tels que des troubles du rythme ou une insuffisance myocardique. Dans les sténoses/atrésies valvulaires diagnostiquées à un stade précoce, on observe déjà souvent in utero une augmentation des processus de modification ventriculaire produisant des lésions secondaires endocardiques et myocardiques parfois irréversibles du cœur fœtal. De plus, la réduction notable du débit sanguin provoquée par une sténose valvulaire ou des atrésies valvulaires dans le lit

vasculaire situé en aval produit une diminution et, souvent, une asymétrie de la croissance vasculaire avec hypoplasie secondaire (congénitale) des vaisseaux.

C'est ainsi que depuis les débuts du diagnostic échocardiographique prénatal, d'innombrables rapports ont été publiés sur la progression intra-utérine et la hausse des taux d'avortements et de mort à la naissance chez des fœtus porteurs de défauts cardiaques [2, 5, 6, 18, 25, 27, 30, 32, 37, 45, 46]. Il en ressort que, dans la situation prénatale, comme pour le traitement postnatal de cardiologie/cardiologie pédiatrique, la décision non seulement de diagnostiquer, mais aussi de traiter les défauts cardiaques le plus tôt possible pour prévenir des dommages irréversibles aux organes aurait un impact déterminant. Toutefois, les structures cardiaques correspondantes des fœtus ne deviennent accessibles à de nombreuses procédures diagnostiques et thérapeutiques qu'à un stade plus avancé (après la 18<sup>e</sup> semaine de grossesse). Ainsi, dans la plupart des types de malformations cardiaques, la lésion organique est déjà considérable au moment du diagnostic prénatal et ne pourrait plus être corrigée par une intervention in utero.

### Traitement minimal invasif du fœtus

Le traitement prénatal du fœtus malade est un domaine de travail de la périnatologie qui est appelé à connaître un développement très dynamique. Grâce aux progrès foudroyants de la miniaturisation de nombreux systèmes endoscopiques et canulaires, le nombre de maladies du fœtus déjà sujettes à une évolution progressive in utero qui sont devenues accessibles à un traitement prénatal ne cesse de s'accroître [1, 7, 27, 30, 31, 37, 39, 43, 45, 47-49].

En recourant à la coagulation laser surveillée par fœtoscopie, on parvient par ex. à interrompre des anastomoses vasculaires communicantes dans le placenta lors d'un syndrome de transfusion interfœtale gémellaire [7, 33, 47, 49]. Les expériences recueillies avec des interventions fœtoscopiques étendues sur des fœtus telles que les palliations temporaires in utero des hernies diaphragmatiques, des myéloméningocèles ou des obstructions des voies urinaires distales se limitent pour l'heure à quelques rares centres dans le monde. Les lésions secondaires, parfois nettement moindres, qui ont été publiées chez ces enfants font apparaître ces méthodes expérimentales comme prometteuses, et pourtant celles-ci n'ont pas encore trouvé leur place dans les soins médicaux de routine, faute de résultats à long terme que l'on puisse comparer à la vaste expérience acquise en chirurgie/urologie/neurochirurgie pédiatriques postnatales [1, 15, 33, 39, 47-49, 53]. Quelques interventions cardiaques prénatales ont même été réalisées chez des fœtus

humains, par analogie aux objectifs de «correction précoce» de la cardiologie pédiatrique postnatale moderne [6, 14, 18, 19, 27, 37, 45]. On a surtout pratiqué des ponctions trans-abdominales et transthoraciques du cœur fœtal contrôlées par échographie pour l'introduction d'un cathéter de dilatation que l'on a ensuite poussé jusque dans l'appareil valvulaire sténosé. Sur les 13 premiers fœtus présentant une sténose critique de la valvule aortique chez lesquels une telle intervention in utero a été pratiquée et évaluée dans le monde, un seul enfant a survécu à long terme [28, 29, 37, 39]. Parmi les études qui ont suivi, de plus récentes, dont certaines sont toujours en cours, semblent montrer un taux plus élevé de survie et de succès [6, 27, 45].

### Questions ouvertes

Les difficultés techniques mises à part, il convient de discuter d'une série de questions en rapport avec le résultat optimal chez des enfants dont les défauts cardiaques étaient déjà progressifs in utero. L'évolution naturelle de défauts cardiaques décelés in utero doit également faire l'objet de recherches continues et intenses, vu qu'une analyse modifiée des résultats permet de décrire, pour une partie de ces défauts, une stabilisation ou une absence de progression dans la situation prénatale; ceci inciterait plutôt à la retenue devant le recours à d'éventuelles interventions intra-utérines susceptibles de déclencher un accouchement prématuré, par rapport aux opérations postnatales qui comportent un risque plus faible [5, 6, 12-14, 25-27, 30, 32, 37, 42, 45, 51, 54]. L'effet favorable présumé de ces technologies – du fait de l'avancement du moment d'intervention – sur le pronostic du patient devra être établi par des études bien conçues dans les années à venir. Des enfants atteints d'atrésie valvulaire pulmonaire et ayant subi une intervention post-partum par cathétérisme peuvent fort bien encore présenter une nette hausse des dimensions ventriculaires droites et peut-être même une palliation biventriculaire. L'essentiel est de disposer d'une documentation individuelle prénatale et postnatale soigneusement établie et suffisamment longue pour chaque cas, ainsi que d'une collection et d'une évaluation des données dans les registres internationaux. Seule une coordination des efforts de centres nationaux et internationaux sélectionnés permet d'escompter un progrès scientifiquement démontrable dans ce domaine de la médecine périnatale interventionnelle.

### Conclusion

Avec les interventions précoces présentées dans cet article, on disposera dans un avenir proche d'une procédure complémentaire aux modalités

conventionnelles connues de traitement postnatal pour quelques-uns des défauts cardiaques prénatals à évolution progressive. Il deviendra ainsi toujours plus difficile pour les spécialistes de médecine prénatale et périnatale d'émettre une recommandation quant au moment opportun d'adresser une femme enceinte d'un enfant présentant les critères susmentionnés. Pour cela, il est urgent de créer des aides à la décision en initiant des études d'évaluation dans des centres spécialisés dans le diagnostic et le traitement d'enfants cardiaques. Cela dit, il convient aussi de poser des exigences particulières au conseil interdisciplinaire et à l'accompagnement psy-

chologique des parents avant, pendant et après le traitement. Une information complète sur le type de maladie et sur le pronostic probable en fonction du moment du traitement, incluant tous les risques liés à l'intervention, devrait alors être délivrée par un consortium de spécialistes de médecine prénatale, de cardiologie pédiatrique et de cardiochirurgie. A défaut, la médecine scientifique s'exposerait au reproche de vouloir gonfler encore l'appareil thérapeutique diagnostique interdisciplinaire sans l'avoir suffisamment validé ou rendu plus apte à répondre aux besoins du patient.

### Références

- Aaronson OS, Tulipan NB, Cywes R, Sundell HW, Davis GH, Bruner JP, et al. Robot-assisted endoscopic intrauterine myelomeningocele repair: a feasibility study. *Pediatr Neurosurg.* 2002;36:85–9.
- Allan LD. Development of congenital lesions in mid or late gestation. *Int J Cardiol.* 1988;19:361–2.
- Allan LD, Apfel H, Printz B. Outcome after prenatal diagnosis of the hypoplastic left heart syndrome. *Heart.* 1998;79:371–3.
- Allan LD. Evolution of echocardiographic findings in the fetus. *Circulation.* 1997;96:391–2.
- Allan LD. Congenital heart disease. Antenatal diagnosis of heart disease. *Heart.* 2000;83:367–70.
- Arzt W, Tulzer G, Aigner M, Mair R, Hafner E. Invasive intrauterine treatment of pulmonary atresia/intact ventricular septum with heart failure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:186–8.
- Banek CS, Hecher K, Hackeloer BJ, Bartmann P. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:876–80.
- Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Mutterschaftsrichtlinien. *Dtsch Arztebl.* 1995;92(5, 30). *Dtsch Arztebl.* 1997;94(11):B-551–2.
- 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;99:916–8.
- Bull C. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. *Lancet.* 1999;354:1242–7.
- Bundesverband Herzkranker Kinder e.V. (BVHK) 1999/2000. [www.herzkranker-kinder-bvhk.de](http://www.herzkranker-kinder-bvhk.de)
- Cheatham JP. Intervention in the critically ill neonate and infant with hypoplastic left heart syndrome and intact atrial septum [review]. *J Interv Cardiol.* 2001;14:357–66.
- Cohen MS, Rychik J. The small left ventricle: How small is too small for biventricular repair? *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 1999;2:189–202.
- Cohen MS. Fetal diagnosis and management of congenital heart disease [review]. *Clin Perinatol.* 2001;28:11–29.
- Deprest J, Gratacos E, Nicolaidis KH; FETO Task Group. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia: evolution of a technique and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24:121–6.
- Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner J, Neill CA, Perry LW. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore Washington infant study. *Am J Epidemiol.* 1985;121:31–6.
- Fasnacht M, Pfammatter JP, Ghisla R, Sekarski N, Steinmann H, Kuen P, et al. FETCH-Study: Prospective fetale cardiologie study in Switzerland. *Cardiol Young.* 2005;15 (Suppl 2).
- Friedman AH, Kleinman CS, Copel JA. Diagnosis of cardiac defects: where we've been, where we are and where we're going. *Prenat Diagn.* 2002;22:280–4.
- Gardiner HM. Fetal echocardiography: 20 years of progress [review]. *Heart.* 2001;86(Suppl 2):II12–22.
- Gembruch U, Chaoui R. Möglichkeiten und Grenzen eines Screeningprogramms. *Gynäkologe.* 1997;30:191–9.
- Germer U, Gembruch U, Geipel A, Krapp M, Diedrich K. Frühes Fehlbildungsscreening als Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine Karyotypisierung in der Schwangerschaft. *Frauenarzt.* 1998;2:242–55.
- Goldmuntz E, Bamford R, Karkera JD, De la Cruz J, Roessler E, Muenke M. CFC1 mutations in patients with transposition of the great arteries and double-outlet right ventricle. *Am J Hum Genet.* 2002;70:776–80.
- Hofbeck M, Beinder E, Kirchgessner G, Buheitel G, Singer H. Perinatale Behandlung von Kindern mit pränatal diagnostiziertem angeborenem Herzfehler. *Z Geburtsh Neonatol.* 1997;201:49–54.
- Hofbeck M, Rauch R, Beinder E, Buheitel G, Leipold G, Rauch A, et al. Pränatale Detektionsrate angeborener Rechtsherzfehler. *Z Geburtsh Neonatol.* 1999;203:207–12.
- Hornberger LK, Sanders SP, Azaria JJ, Rein T, Spevak PJ, Parness IA, et al. Left heart obstructive lesions and left ventricular growth in the midtrimester study – a longitudinal study. *Circulation.* 1995;92:1531–8.
- Hornberger LK, Sanders SP, Sahn DJ, Rice MJ, Spevak PJ, Benacerraf BR, et al. In utero pulmonary artery and aortic growth and potential for progression of pulmonary outflow tract obstruction in tetralogy of Fallot. *Am Coll Cardiol.* 1995;25:739–45.
- Huhta J, Quintero RA, Suh E, Bader R. Advances in fetal cardiac intervention. *Curr Opin Pediatr.* 2004;487–93.
- Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaidis KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: a population based cohort study. *BMJ.* 1999;318:81–5.
- Kainer F. Pränataldiagnostik: Verantwortliche ärztliche Tätigkeit im Grenzbereich. *Dtsch Arztebl.* 2002;99(39):A-2545–52.
- Kohl T, Sharland G, Allan LD, et al. World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol.* 2000;85:1230–3.
- Kohl T. Fetal echocardiography: new grounds to explore during fetal cardiac intervention [review]. *Pediatr Cardiol.* 2002;23:334–46.
- Maeno YV, Boutin C, Hornberger L, McCrindle BW, Cavalle-Garrido T, Gladman G, et al. Prenatal diagnosis of right ventricular outflow tract obstruction with intact ventricular septum and detection of ventriculocoronary connections. *Heart.* 1999;81:661–8.
- Mahieu-Caputo D, Senat MV, Romana S, Houfflin-Debarge V, Gosset P, Audibert F, et al. What's new in fetal medicine? [review]. *Arch Pediatr.* 2002;9:172–86.
- Mennicke K, Schwinger E. Genetische Aspekte kongenitaler fetaler Herzerkrankungen. *Gynäkologe.* 1997;30:181–9.
- Meyer-Wittkopf M, Cooper S, Sholler GF. Correlation between fetal cardiac diagnosis by obstetric and pediatric cardiologist sonographers and comparison with postnatal findings. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17:392–7.
- Meyer-Wittkopf M, Hofbeck M. Pränatale Herzdiagnostik mittels zwei- und dreidimensionaler Fetalechokardiographie. *Herz.* 2003;28:240–9.
- Meyer-Wittkopf M. Interventional fetal cardiac therapy – possible perspectives and current shortcomings. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20:527–31.

- 38 Ott WJ. The accuracy of antenatal fetal echocardiography screening in high- and low-risk patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1741–7. Discussed in: *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1747–9.
- 39 Quintero RA, Shukla AR, Homsy YL, Bukkapatnam R. Successful in utero endoscopic ablation of posterior urethral valves: a new dimension in fetal urology. *Urology.* 2000;55:774XIII–XV.
- 40 Raupach K, Zimmermann R. False diagnosis in prenatal sonography – analysis of causes and formulation of conclusions for the quality management of prenatal sonographic diagnostics. *Ultraschall Med.* 2004;25:438–43.
- 41 Simpson JM, Sharland GK. Natural History and outcome of aortic stenosis diagnosed prenatally. *Heart.* 1997;77:205–10.
- 42 Sun C, Grumbach K, DeCosta D, Meyers C, Dungan J. Correlation of prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings in fetal anomalies. *Pediatr Dev Pathol.* 1999;2:131–42.
- 43 Surbek DV, Holzgreve W, Nicolaides KH. Hematopoietic stem cells transplantation and gene therapy in the fetus: Ready for clinical use? *Hum Reprod Update.* 2001;7:85–91.
- 44 Tennstedt C, Chaoui R, Koerner H, Dietel M. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities: results of a seven year necropsy study. *Heart.* 1999;82:34–9.
- 45 Tworetzky W, Marshall AC. Balloon valvuloplasty for congenital heart disease in the fetus. *Clin Perinatol.* 2003;30:541–50.
- 46 Ursell PC, Byrne JM, Fears TR, Strobino BA, Gersony WM. Growth of the great vessels in the normal human fetus and in the fetus with cardiac defects. *Circulation.* 1991;84:2028–33.
- 47 Ville Y, Hecher K, Gagnon A, Sebire N, Hyett J, Nicolaides K. Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:446–53.
- 48 Walsh DS, Adzick NS, Sutton LN, Johnson MP. The Rationale for in utero repair of myelomeningocele [review]. *Fetal Diagn Ther.* 2001;16:312–22.
- 49 Walsh DS, Adzick NS. Fetal surgical intervention [review]. *Am J Perinatol.* 2000;17:277–83.
- 50 Weber HS. Initial and late results after catheter intervention for neonatal critical pulmonary valve stenosis and atresia with intact ventricular septum: a technique in continual evolution. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2002;56:394–9.
- 51 Yagel S, Weissmann A, Rotstein Z, Manor M, Hegesh J, Anteby E, et al. Congenital heart defects. Natural course and in utero development. *Circulation.* 1997;96:550–5.
- 52 Zimmermann R. The development of obstetric ultrasound in Switzerland. *Gynakol Geburtshilffliche Rundsch.* 2005;45:73–7.
- 53 Deprest J, Jani J, Cannie M, Debeer A, Vandeveldel M, Done E, et al. Prenatal intervention for isolated congenital diaphragmatic hernia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18(2):203–15.
- 54 Kleinman CS. Fetal cardiac intervention: innovative therapy or a technique in search of an indication? *Circulation.* 2006;113(11):1378–81.

## Correspondance:

PD Dr Matthias Meyer-Wittkopf  
Klinik und Polikliniken  
für Frauenheilkunde  
Inselspital  
Effingerstrasse 102  
CH-3010 Bern  
[matthias.meyer-wittkopf@insel.ch](mailto:matthias.meyer-wittkopf@insel.ch)