Revues Générales
Mort subite

Mort subite cardiaque dans la famille : quel bilan chez les proches ?

RÉSUMÉ : La mort subite est fréquemment d'origine génétique, en particulier lorsqu'elle touche les sujets jeunes. Il existe dans ces situations un risque accru pour les proches, qui devraient bénéficier d'un bilan cardiologique et d'un conseil génétique, dans la mesure où des mesures thérapeutiques et/ou préventives sont disponibles.

Les analyses génétiques *post-mortem*, ou autopsie moléculaire, permettent de préciser le diagnostic dans un certain nombre de cas.

Ces nouvelles possibilités sont susceptibles d'améliorer le dépistage des sujets à risque, même si leur mise en œuvre suscite nombre de questions éthiques, majorées par des circonstances psychologiques difficiles.

Des protocoles spécifiques d'évaluation et une information des professionnels doivent être développés.

→ F. FELLMANN[1], K. MICHAUD[2]

[1] Service de Génétique Médicale, CHUV, LAUSANNE, Suisse.

[2] Centre Universitaire Romand de Médecine Légale, LAUSANNE, Suisse.

La mort subite cardiaque correspond, selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, au décès inattendu d'une personne en bonne santé apparente, dans l'heure suivant l'apparition des premiers symptômes. L'étiologie varie en fonction de l'âge du patient. Une autopsie médicale ou médico-légale devrait être pratiquée dans tous les cas de décès brutal inattendu du sujet jeune ; c'est toutefois loin d'être le cas dans de très nombreux pays. Une partie non négligeable des cas de mort subite du sujet jeune est en relation avec des affections génétiques identifiées (cardiomyopathie hypertrophique (CMH), dysplasie arythmogène du ventricule droit/cardiomyopathie (ARVD/C), tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (CPVT), syndrome du QT long congénital (LQTS),…) [1-3].

Dans la mesure où une proportion non négligeable de ces affections n'est associée à aucune anomalie morphologique – ce qui est la règle dans les troubles du rythme comme le LQTS ou le syndrome de Brugada – leur identification *post-mortem* ne peut reposer que sur la pratique d'analyses génétiques. La notion d'autopsie moléculaire est donc apparue au cours des dernières années, consistant à compléter l'autopsie "classique" par des tests génétiques visant à expliciter la cause du décès.

Au-delà de ce diagnostic *post-mortem*, l'intérêt potentiel pour les proches est à considérer, des mesures médicales thérapeutiques et/ou préventives étant disponibles pour éviter la récurrence d'une mort subite dans la famille. Ces aspects soulèvent toutefois un certain nombre de questions légales et éthiques, de même qu'elles demandent une coordination pluridisciplinaire pour la prise en charge médicale des patients à risque [4, 5].

Revues Générales
Mort subite

Aspects épidémiologiques et médicaux

Sur le plan épidémiologique, l'incidence annuelle de la mort subite d'origine cardiaque serait estimée entre 50 et 60/100 000 selon les données cumulées disponibles, issues de différentes études prospectives et rétrospectives [6]. Les cardiopathies ischémiques sont les plus fréquentes chez les individus de plus de 40 ans, mais la part des pathologies génétiques est d'autant plus importante que les victimes de mort subite sont jeunes.

L'autopsie est susceptible de mettre en évidence une pathologie génétique dans le cas de CMH ou d'ARVD/C, mais, selon la littérature, le pourcentage d'autopsies de jeunes de moins de 35 ans pour lesquels la cause du décès n'est pas établie lors d'une autopsie classique se situe entre 6 et 40 % [7-9]. Ces décès sont considérés aujourd'hui comme secondaires à une arythmie, elle-même consécutive à une canalopathie, avec une prédisposition génétique présumée.

Au cours des dernières années, plusieurs travaux ont montré l'intérêt de la prise en charge des proches en cas de suspicion de mort subite cardiaque [1, 2, 10-12]. Des évaluations systématiques des apparentés de victimes de mort subite incluant au minimum un ECG, un échocardiogramme et un Holter pratiqués au Royaume-Uni et aux Pays-Bas ont permis le diagnostic d'affections génétiques cardiaques dans 22 à plus de 50 % des cas [1, 2, 13]. L'étude de Tan *et al.* a montré en outre que l'identification de 17 familles à risque aboutit au diagnostic prédictif et à la prise en charge de 151 apparentés asymptomatiques, soit une moyenne de 8,9 sujets par famille [1].

Cette démarche, dont la particularité est d'être initiée à partir d'un sujet décédé, rejoint donc la conduite pratique des consultations pluridisciplinaires de cardiogénétique lorsque le cas index est vivant [14].

Ces données restent toutefois mal connues d'un grand nombre de professionnels et il n'y a pas de protocole clairement établi pour la prise en charge des proches. Etablies en 2007, les recommandations professionnelles de la Haute Autorité de Santé concernant la prise en charge en cas de mort inattendue du nourrisson ne font que peu mention des causes génétiques : "Pour la prise en charge ultérieure de la famille, il est recommandé de préciser aux parents, dans les rares situations où une pathologie à risque familial a été mise en évidence, le suivi spécifiquement adapté qui pourra leur être proposé". Concernant les pathologies possiblement en cause, seule est mentionnée la "recherche génétique de QT long en cas d'antécédents dans la fratrie ou les ascendants proches" [15]. Les recommandations établies par un groupe d'experts au Royaume-Uni insistent toutefois sur l'intérêt de la prise en charge des apparentés dans tous les cas de mort subite d'un jeune âgé de moins de 40 ans, considérant les modalités selon les diagnostics considérés et l'importance de l'expertise clinique des professionnels sollicités [11].

Prise en charge pluridisciplinaire

La prise en charge des apparentés dans les situations de mort subite doit être pluridisciplinaire, mais reste rarement organisée à l'heure actuelle. Plusieurs situations peuvent se présenter pour les proches, selon qu'une autopsie aura été ou non réalisée et selon les professionnels consultés :

>>> En l'absence d'autopsie, un bilan cardiologique et un conseil génétique chez les apparentés du 1er degré devraient être proposés dans tous les cas de mort subite d'origine possiblement cardiaque (***fig. 1***). Au terme de l'évaluation, une analyse moléculaire pourrait être proposée dans le cas de la mise en évidence d'une pathologie cardiaque génétique chez un ou plusieurs membres de la famille.

>>> Dans le cas où une autopsie est pratiquée, l'absence de cause évidente (autopsie négative) ou la mise en évidence d'une pathologie cardiaque génétique (CMH, ARVC/D…) devrait générer la proposition d'un conseil génétique, d'un bilan cardiologique chez les proches et, si indiqué, d'une analyse moléculaire, éventuellement à partir d'un prélèvement de la victime. Cette situation nécessite une concertation pluridisciplinaire et une collaboration entre une équipe de cardiogénétique clinique et les anatomopathologistes dans le cas d'une autopsie médicale ou les médecins légistes dans le cas d'une autopsie médico-légale. Les aspects psychologiques de cette démarche doivent également être pris en compte, en fonction de la nature des affections concernées et du contexte dans lequel est proposé le bilan.

Lors du bilan pluridisciplinaire, le bilan cardiologique devrait comporter au minimum un examen clinique et un ECG. La réalisation d'un test à l'effort, d'une échocardiographie et/ou d'une IRM cardiaque et/ou de tests électrophysiologiques sera appréciée en fonction du contexte clinique et du diagnostic évoqué (***fig. 1***) [1, 2, 13]. Dans tous les cas, un arbre généalogique sera réalisé, recherchant en particulier la notion de syncopes, malaises ou d'autres cas de mort subite dans la famille. Un accompagnement psychologique doit être systématiquement proposé.

Plusieurs points méritent d'être soulignés :

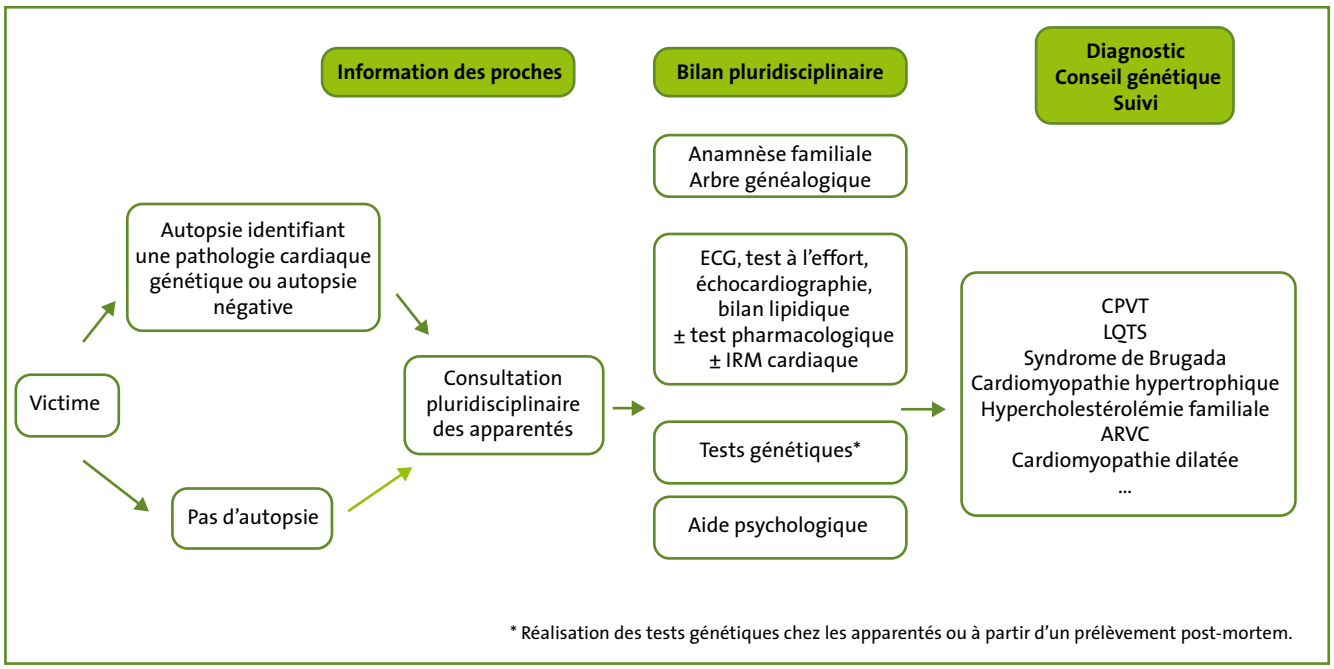

FIG. 1.

– l'absence d'antécédent familial ne signifie pas l'absence de risque : la plupart des affections connues sont transmises selon un mode autosomique dominant et sont associées à une pénétrance incomplète et une expressivité variable,
– des mutations ne sont pas toujours identifiées, même lorsque le diagnostic est certain : une confirmation moléculaire du diagnostic chez la victime ou les apparentés n'est donc pas toujours possible. Par exemple, des mutations sont identifiées dans environ 50-60 % des cas de CMH, 50 % des cas de CPVT et 70 % des cas de LQTS [11]. Il existe dans la plupart des affections une hétérogénéité génétique (plusieurs gènes responsables) et l'analyse de ces gènes reste encore actuellement un processus long et coûteux.

En fonction de ces éléments, le conseil génétique reste difficile, devant intégrer l'éventualité d'un risque résiduel, même lorsque l'ensemble du bilan est négatif.

En amont de telles consultations pluridisciplinaires, de nombreux problèmes pratiques existent. Les autopsies ne sont pas systématiquement réalisées, alors que leur intérêt est prépondérant pour l'orientation du bilan ; lorsqu'elles sont pratiquées, les prélèvements adéquats pour d'éventuelles analyses génétiques ne sont pas toujours conservés. Le lien entre les anatomopathologistes ou les médecins légistes avec les consultations pluridisciplinaires de cardiogénétique est rarement établi. Qui peut prescrire l'analyse génétique chez la personne décédée ? *Quid* de la transmission des résultats dans le cadre d'un processus médico-légal ? Qui doit informer les proches d'une cause possiblement génétique du décès et en conséquence d'un risque de récurrence potentiel ? Quand et comment cette information doit-elle être transmise ? Même si des centres de référence pour la prise en charge de cardiogénétique sont maintenant organisés, leur accès pour les patients peut être limité en fonction de la distribution géographique de ces centres et la disponibilité des praticiens.

Aspects éthiques et légaux

La pratique médicale dans le domaine de la mort subite se trouve confrontée à de nombreuses questions et problèmes d'ordre éthique et légal. Sur le plan légal, les situations dépendent des dispositions en vigueur ; il est à noter que les recommandations de la Commission Européenne en 2004 relatives aux analyses génétiques *post-mortem* donnent priorité à l'intérêt des proches pour l'accès aux échantillons biologiques et aux données de la personne décédée. Sur le plan éthique, les réflexions menées sont en faveur d'un devoir d'information des proches lorsqu'une mutation a été mise en évidence au décours d'une autopsie moléculaire [4], mais le débat reste ouvert quant à l'information systématique d'une cause génétique possible après le décès d'un proche. Ce sont en effet ces situations

Revues Générales
Mort subite

POINTS **FORTS**

- La mort subite est fréquemment d'origine cardiaque.
- Une autopsie médicale ou médico-légale devrait être pratiquée dans tous les cas de décès brutal inattendu du sujet jeune.
- Des causes génétiques à l'origine du décès sont présentes dans un nombre non négligeable de situations, justifiant l'information des proches.
- Des protocoles d'évaluation pluridisciplinaire doivent être développés, mais leur organisation pratique reste un défi.
- Les problèmes soulevés sur le plan éthique, légal et psychologique sont nombreux.

qui sont susceptibles de générer la plus forte anxiété, parfois injustifiée des apparentés.

Conclusion

A l'heure actuelle, des recommandations ont été formulées quant à l'évaluation systématique des apparentés des victimes de mort subite cardiaque [11] ayant bénéficié ou non d'une autopsie, comportant ou non une analyse génétique. Des évaluations restent nécessaires, mais dans tous les cas, il apparaît indispensable d'améliorer l'information du public et des professionnels quant à la fréquence et l'importance des pathologies génétiques responsables de mort subite de l'adulte jeune. Le développement des liens entre les divers professionnels impliqués et le développement de consultations pluridisciplinaires de cardiogénétique sont primordiaux pour la qualité de la prise en charge des proches.

Bibliographie

1. Tan HL, Hofman N, van Langen IM *et al.* Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation*, 2005; 112: 207-213.
2. Behr ER, Dalageorgou C, Christiansen M *et al.* Sudden arrhythmic death syndrome: familial evaluation identifies inheritable heart disease in the majority of families. *Eur Heart J*, 2008; 29: 1670-1680.
3. Oyen NA, Boyd HA, Poulsen GA *et al.* The Clustering of Premature Deaths in Families. *Epidemiology*, 2009; 20: 757-765.
4. Elger B, Michaud K, Fellmann F *et al.* Sudden death: ethical and legal problems of post-mortem forensic genetic testing for hereditary cardiac diseases. *Clinical Genetics*, 2010; 77: 287-292.
5. Michaud K, Fellmann F, Abriel H *et al.* Molecular autopsy in sudden cardiac death and its implication for families: discussion of the practical, legal and ethical aspects of the multidisciplinary collaboration. *Swiss Med Wkly*, 2009; 139: 712-718.
6. Van der Werf C, van Langen IM, Wilde AAM. Sudden Death in the Young: What Do We Know About It and How to Prevent? *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010; 3: 96-104.
7. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovascular Research*, 2001; 50: 399-408.
8. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL *et al.* Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Inter Med*, 2004; 141: 829-834.
9. Puranik R, Chow CK, Duflou JA *et al.* Sudden death in the young. *Heart Rhythm*, 2005; 2: 1277-1282.
10. Shephard R, Semsarian C. Advances in the prevention of sudden cardiac death in the young. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 2009; 3: 145-155.
11. Heart Rhythm UK Familial Sudden Death Syndromes Statement Development Group. Clinical indications for genetic testing in familial sudden cardiac death syndromes: an HRUK position statement. *Heart*, 2008; 94: 502-507.
12. Baruteau AE, Baruteau J, Joomye R *et al.* Role of congenital long-QT syndrome in unexplained sudden infant death: proposal for an electrocardiographic screening in relatives. *Eur J Pediatr*, 2009; 168: 771-777.
13. Behr E, Wood DA, Wright M *et al.* Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet*, 2003; 362: 1457-1459.
14. Van Langen IM, Hofman N, Tan HL *et al.* Family and population strategies for screening and counselling of inherited cardiac arrhythmias. *Ann Med*, 2004; 36 Suppl 1: 116-1124.
15. Haute Autorité de Santé. Prise en charge en cas de mort inattendue du nourrisson (moins de 2 ans). Document de la Haute Autorité de santé, disponible sur le site **www.has-sante.fr**, 2007.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.