

# **Mort subite :** **Génétique et prise en charge familiale**



**Vincent PROBST**

**Le centre de référence pour la  
prise en charge des maladies  
rythmiques héréditaires**

# L'équipe



**Rétrécissement  
aortique  
calcifié**  
**DAVD**

**Emmanuelle  
Bourcereau**  
*65 980*



**Prolapsus mitral**  
**FA**  
**Varices**  
**CMH**

**Monique  
Longépée-Dupas**  
*65 728*



**Brugada**  
**QT long**  
**Mort subite**

**Christine  
Fruchet**  
*65 714*



**Repolarisation  
précoce**  
**Mort subite**  
**BAV**

**Annabelle  
Rajalu**  
*65 978*



**GENECHOC**  
**BAV  
congénital**  
**Cardiopathie  
et grossesse**

**Swanny  
Fouchard**  
*65 969*

# Nos activités

## Le centre de référence pour la prise en charge des maladies rythmiques héréditaires

- Prise en charge des patients
- Information patient
- Enquête familiale
- Dépistage des apparentés
- Prélèvement génétique
- Analyses moléculaires à visée diagnostique
- Rendu des résultats génétiques

## La recherche Génétique

### BIOCOLLECTION

- Recrutement de cohorte de patients
- Recrutement de formes familiales
- Identification de nouveaux gènes et/ou de facteurs modulateurs
  - Génotypage, GWAS
  - Séquençage Haut Débit (exome, haloplex)

# Nos activités

Le centre de référence pour la prise en charge des maladies rythmiques héréditaires

La recherche Génétique

- Prise en charge des patients
- Information patient

- Recrutement de cohorte de patient

## CLINIQUE

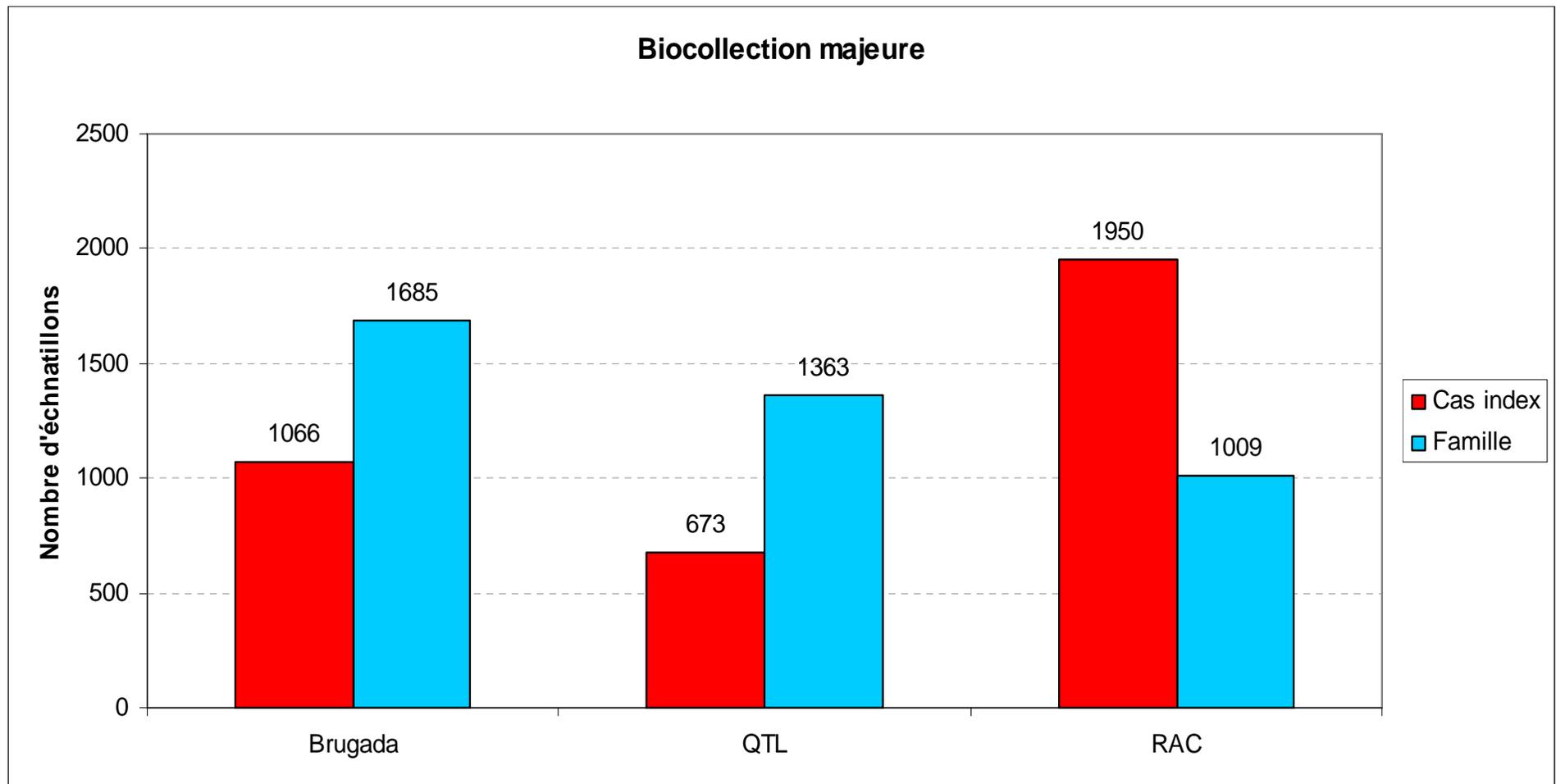
## RECHERCHE

- Prélèvement génétique
- Analyses moléculaire à fins diagnostique
- Rendu des résultats génétiques

→ Génotypage, GWAS

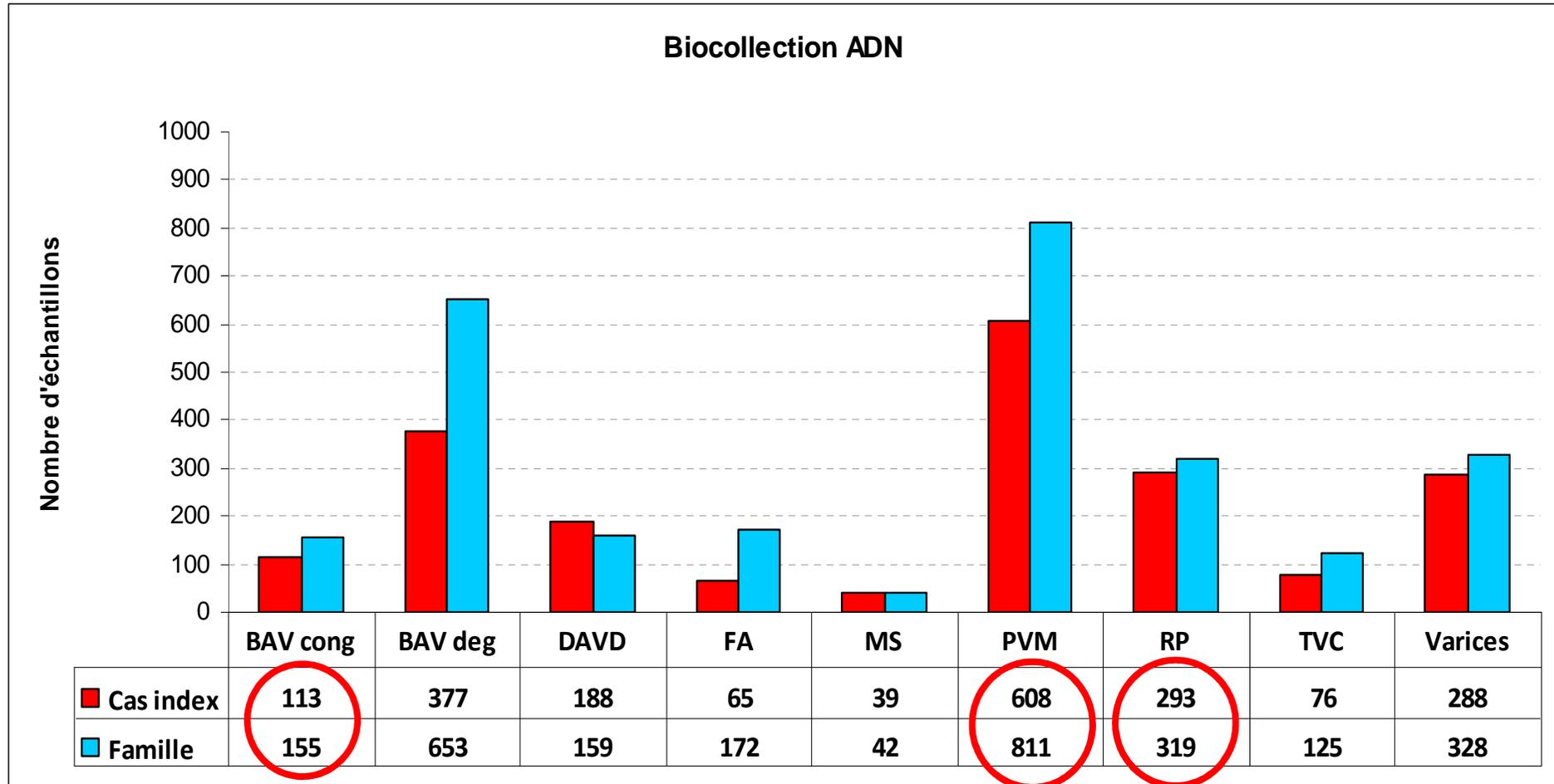
→ Séquençage Haut Débit

# L'une des plus importantes biocollection au monde



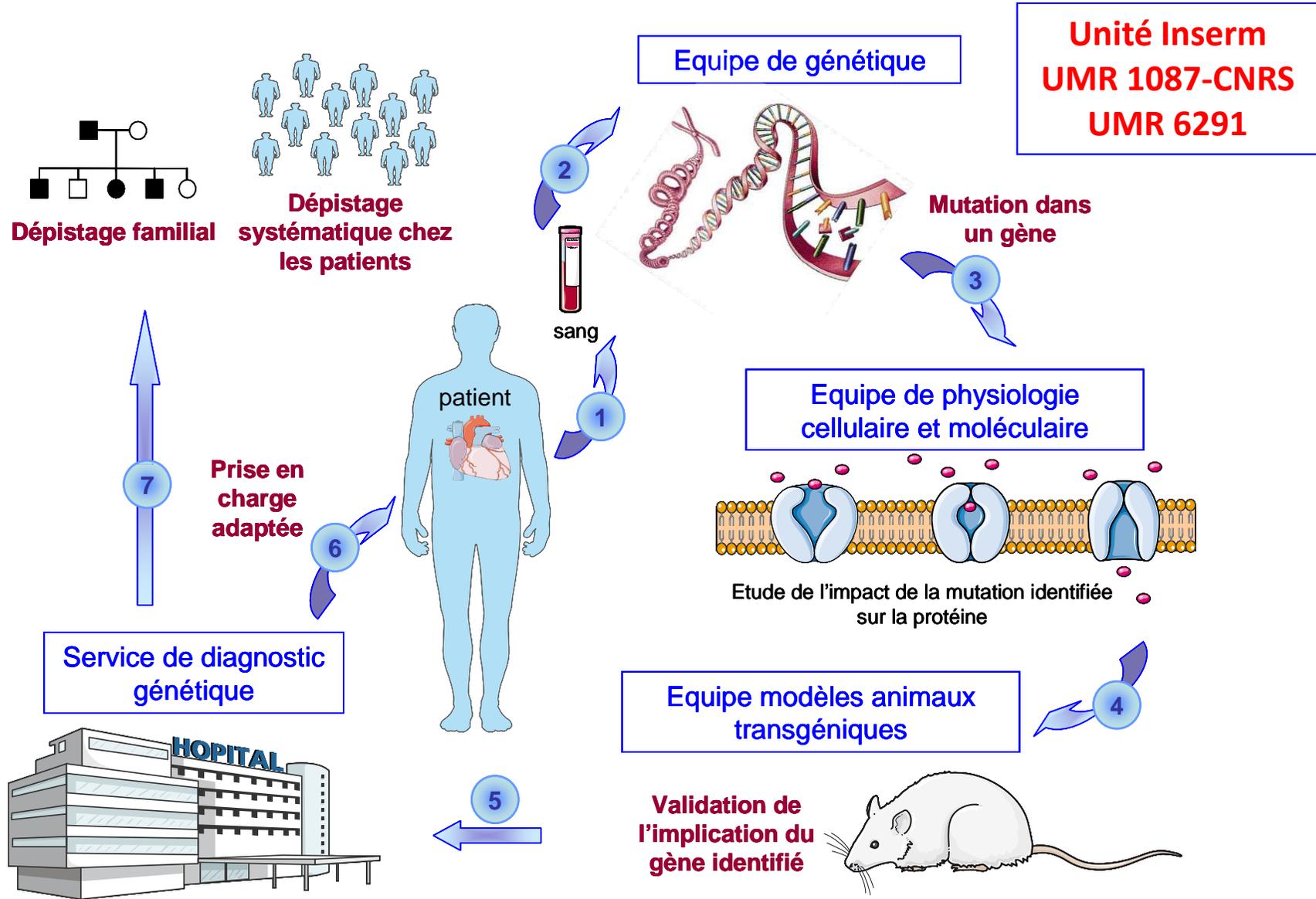
**Recrutement actif depuis plus de 10 ans**

# L'une des plus importantes biocollection au monde



**Plus grandes cohortes mondiales**

# Notre stratégie de Recherche



# Généralités sur la mort subite de l'adulte jeune

- **Définition: mort inattendue non traumatique survenant moins d'une heure après le début d'éventuels prodromes**
- **Chez les jeunes de 1 à 22 ans, la mort subite représente 10% de l'ensemble des décès**
- **Entre 16 et 64 ans, la mort subite touche 11 pour 100 000 personnes par an**

*Gorgels, Eur.Heart.J, 2003*

- **Environ 1000 personnes décèdent de mort subite chaque jour aux USA**
- **4,1% de ces décès restent inexplicables sans anomalie à l'examen anatomo-pathologique et avec des tests toxicologiques négatifs**

*Bowker, QJM*

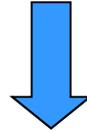
*Mon.J.Assoc.Physicians,2003*

# Mort subite : étiologie

Mort subite cardiaque d' un sujet de moins de 45 ans

# Mort subite : étiologie

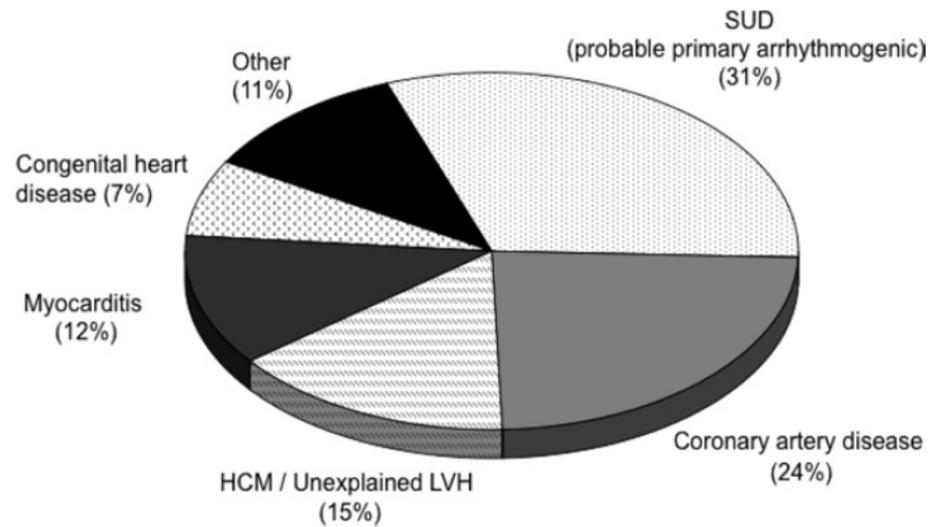
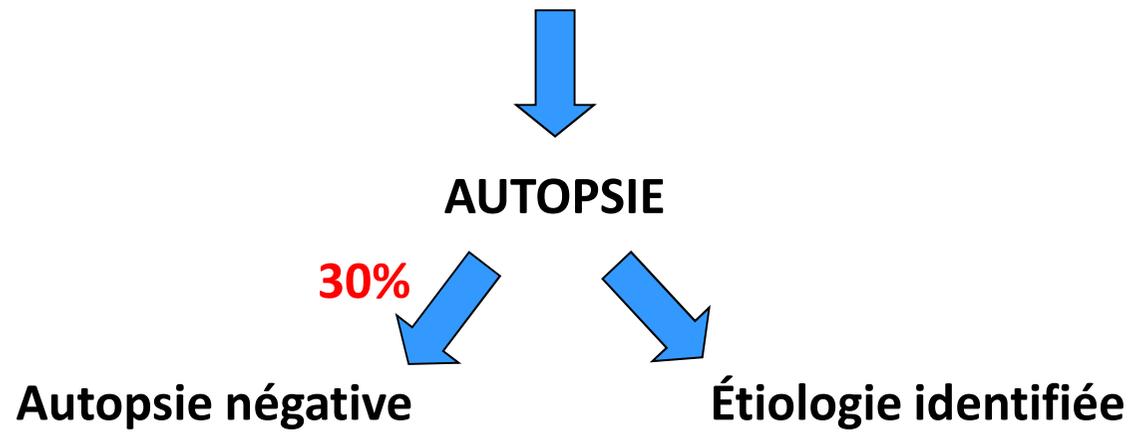
Mort subite cardiaque d' un sujet de moins de 45 ans



**AUTOPSIE**

# Mort subite : étiologie

Mort subite cardiaque d'un sujet de moins de 45 ans



# Mort subite et ensuite ?

Mort subite cardiaque d'un sujet de moins de 45 ans



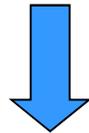
**AUTOPSIE**

30%



**Autopsie négative**

**Étiologie identifiée**



**Mort « naturelle » ou  
« d'origine arythmique »**

# Mort subite et ensuite ?

Mort subite cardiaque d'un sujet de moins de 45 ans



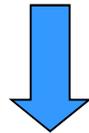
**AUTOPSIE**

30%

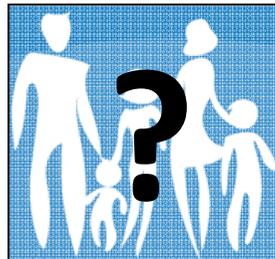


Autopsie négative

Étiologie identifiée



Mort « naturelle » ou  
« d'origine arythmique »



« Pourquoi ? »

« Est-ce que cela va arriver  
à mes enfants ? »

# Pathologies rythmiques héréditaires à risque de mort subite

- **Syndrome du QT long**
- **Syndrome de Brugada**
- **Tachycardies ventriculaires catécholergiques**
- **Syndrome de la repolarisation précoce**
- **Cardiomyopathie hypertrophique et dilatée**
- **Dysplasie arythmogène ventricule droit**

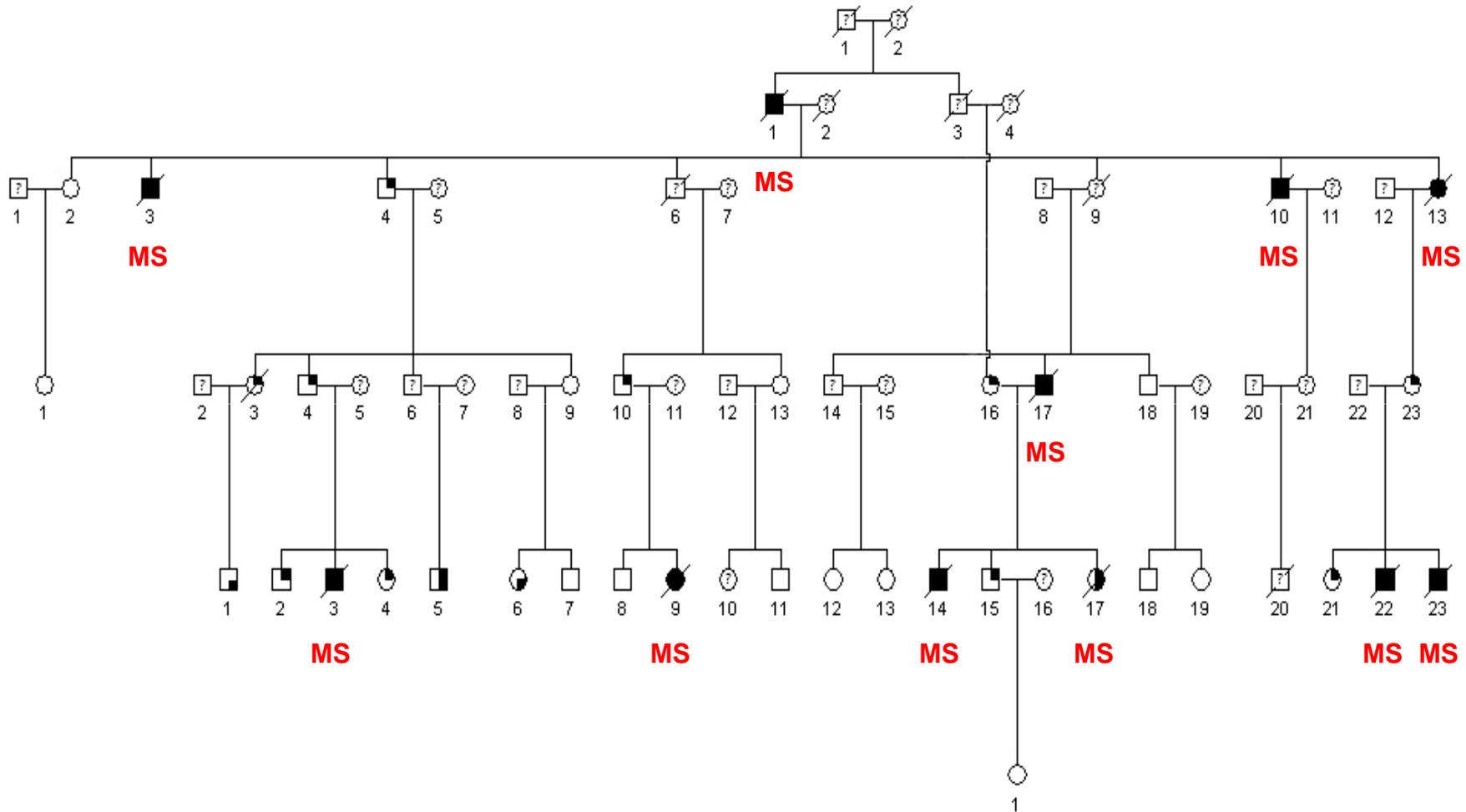
# Mort subite : hérédité

- Caractère héréditaire de la MS
- MS associée à des arythmies héréditaires.

## → Mutations

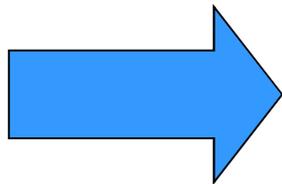
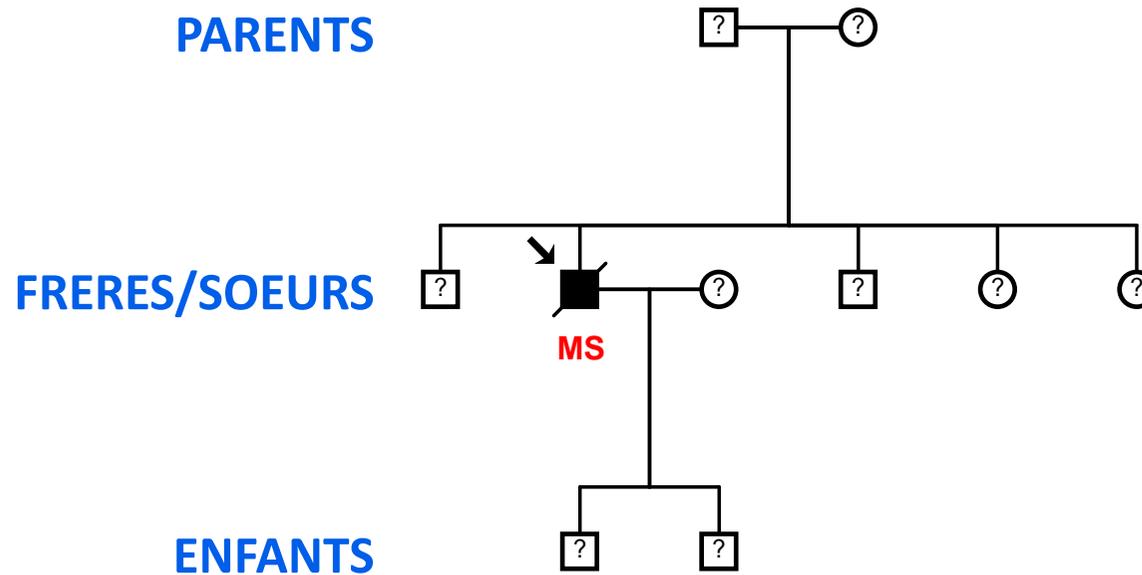
- protéines du sarcomère : CMH (60%)
  - protéines du cytosquelette : CMD
  - protéines du desmosome : DAVD (40%)
  - canaux ioniques : QT long (80%), Brugada (25%)...
- Prévalence :
    - Brugada : 1/5000
    - DAVD : 1/4000
    - QT long : 1/3000
    - CMH : 1/500

# 11 cas de MS dont 7 avant 35 ans



# Dépistage familial (1)

- chez les apparentés du 1<sup>er</sup> degré du patient DCD



**Dépistage clinique**

(ECG, Echocardiographie, Epreuve d'effort...)

# Dépistage familial (2)

- 3 difficultés majeures :

- 1) Comment contacter la famille ?

- 2) Faible pénétrance de ces pathologies (*ex: 30% dans le Brugada*)

- 3) Manque de sensibilité des tests et pathologie inconnue



**Non identification de patients  
potentiellement à risque de MS !**

# Dépistage familial (3)

- Une alternative : **le diagnostic moléculaire**

## 3 avantages

- 1) Identification de la mutation confirme le caractère héréditaire
- 2) Les patients sans mutation peuvent être considérés comme sains
- 3) Les patients mutés mais n'exprimant pas la pathologie (= individu non pénétrant) **pourront bénéficier de mesures préventives**

Ex: Un patient avec une mutation QT long est sensibilisé aux traitements contre-indiqués qui pourraient augmenter le risque rythmique et se voit prescrire des bêta bloquants pour prévenir la MS.

## 1 difficulté majeure

- ➡ De nombreux gènes ont été identifiés dans les arythmies héréditaires (>50)  
**Le(s)quel(s) doit-on séquencer ???**

# Résumé de la situation actuelle

- **Incompréhension de la famille**
- **Difficulté de contact avec la famille pour le dépistage**
- **Faible pénétrance**
- **Difficulté du diagnostic clinique**
- **Technologie de diagnostic moléculaire bas débit**

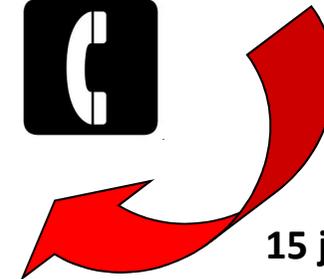
# Création d'un centre de prise en charge de la mort subite chez le sujet jeune (<45 ans)

Inauguration le 21 septembre 2012 (IRT-UN)

# Organisation de la structure



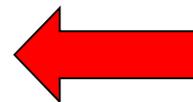
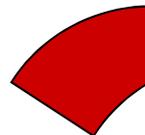
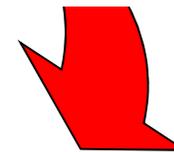
**CENTRE DE PRISE EN CHARGE**



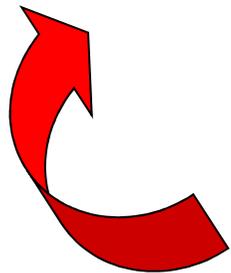
**15 jours plus tard**

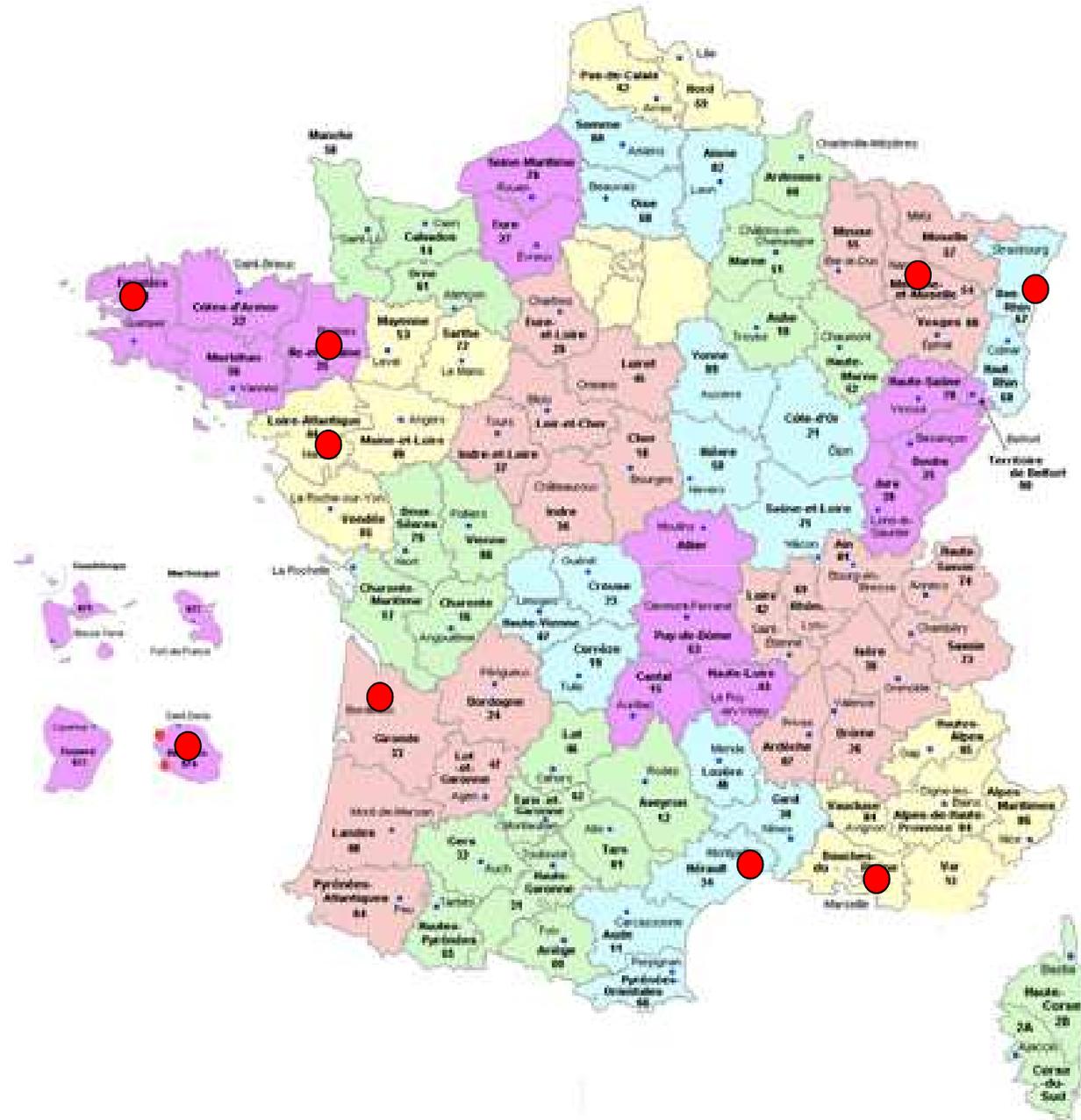
**Rendu génétique**

**Dépistage familial**



**Accord écrit des familles pour autopsie moléculaire**



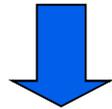


# Nouveaux outils de génétique

AUJOURD' HUI



Séquençage capillaire



Analyse gène par gène



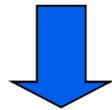
96 patients : 6 mois par gène  
(technique + analyse)

# Nouveaux outils de génétique

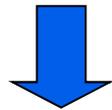
AUJOURD' HUI



Séquençage capillaire



Analyse gène par gène



96 patients : 6 mois par gène  
(technique + analyse)

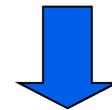
DEMAIN



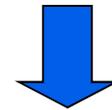
©2011, Illumina Inc. All rights reserved.

Séquençage haut débit

Kit HALOPLEX



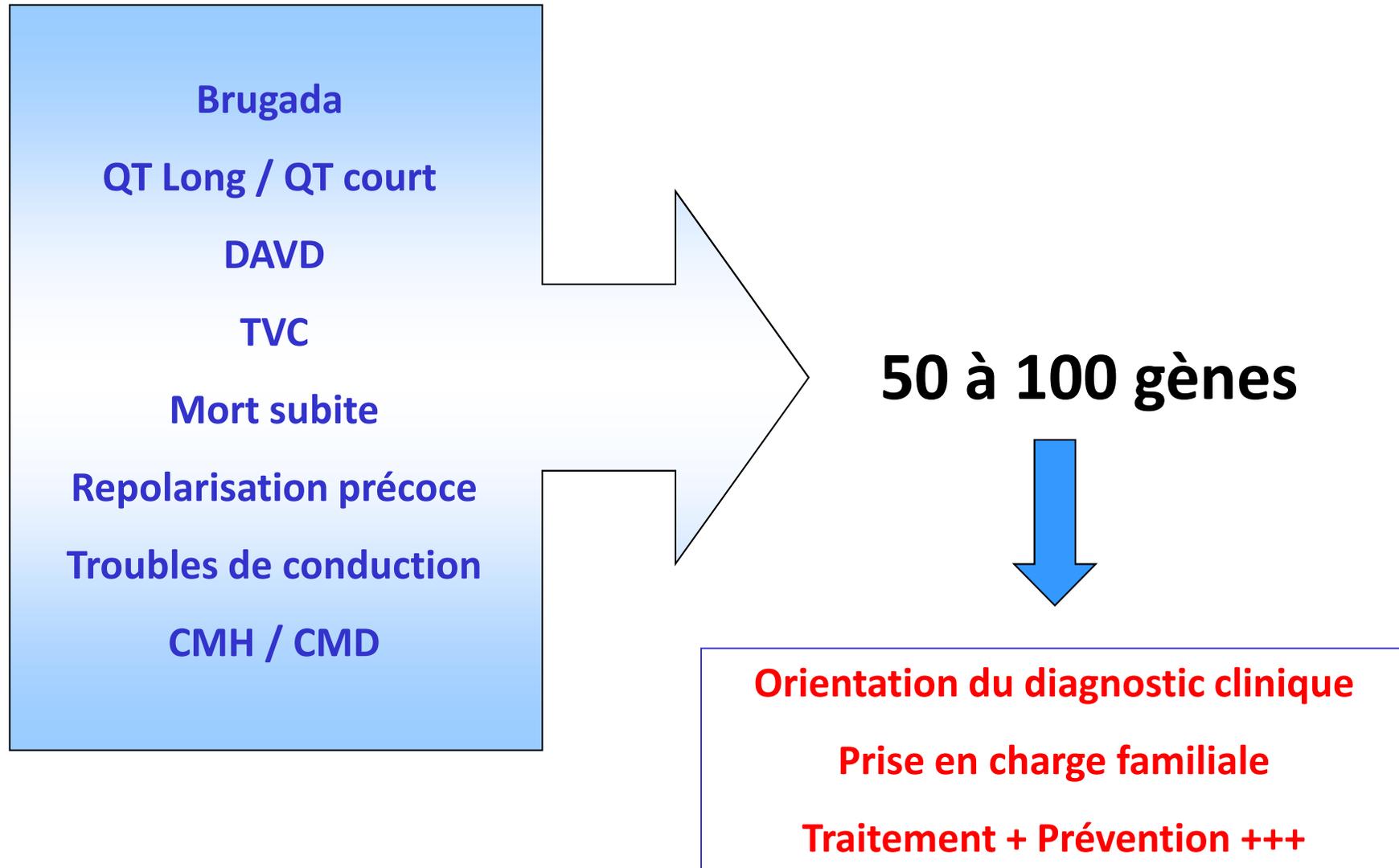
Analyse simultanée de  
100-150 gènes



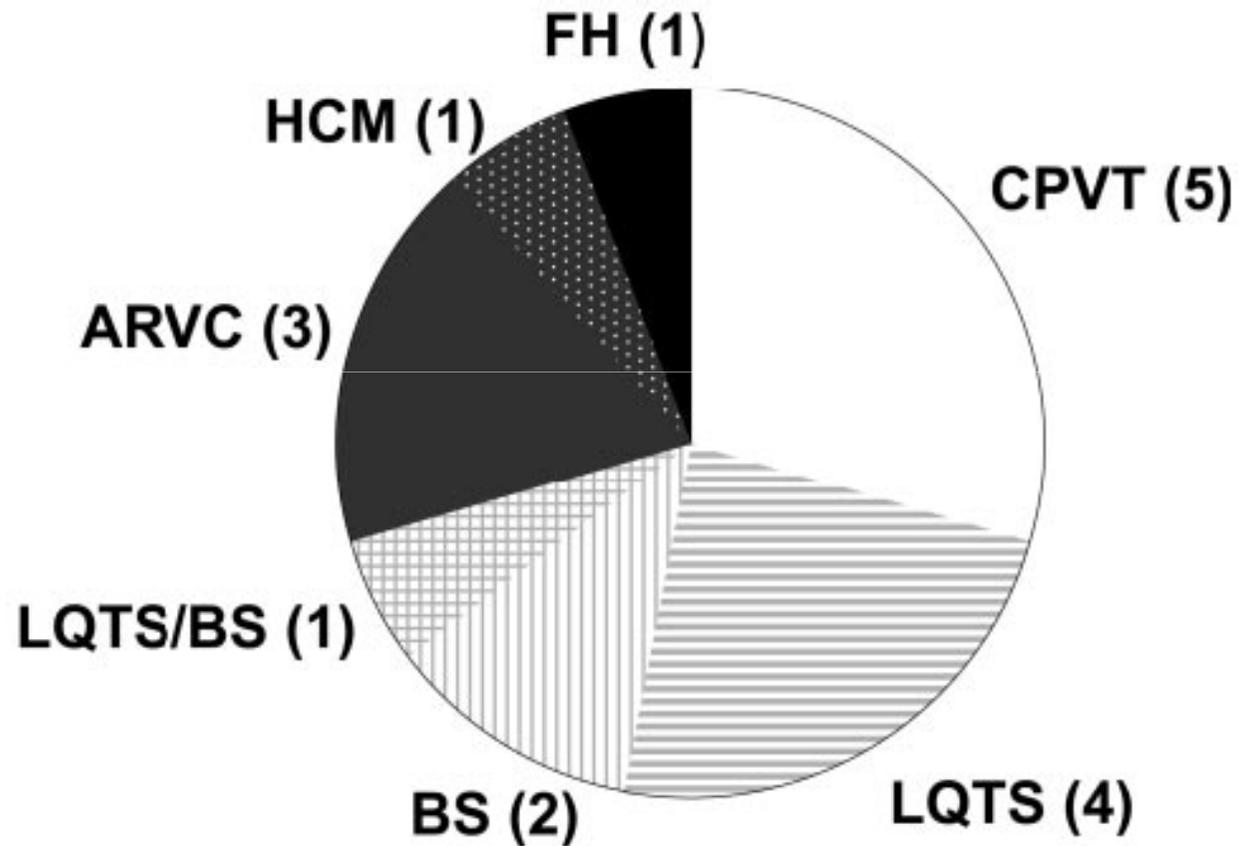
96 patients : 1 semaine (technique)

3-4 mois (analyse)

# Design HALOPLEX



# Diagnostic chez 40% des familles 17 sur 43 familles



*Tan, Circ, 2005*

# Taux de réussite ?

**Mayo clinic proc 2004 Tester et al.** (n= 49)

**JACC 2004 Chugh et al.** (n= 12)

**JACC 2007 Tester et al.** (n= 49)

Autopsie négative :

- RYR2 (TVC) : 14%
- gènes du QT long : 16-20% MS adulte / 2-9.5% MS du nourrisson

**Mayo Clinic Proc 2012 Tester et al.**

173 autopsies négatives : 26% de patients avec une mutation

- RYR2 + gènes du QT long

# Génétique de la mort subite du nourrisson

➤ **Prévalence pathologies rythmiques héréditaires mal connue chez les nourrissons**

➤ **10% des MIN seraient dues à Syndrome QT long congénital**

*Baruteau, Arch.Péd., 2009- Arnestad, Circulation, 2007*

➤ **10 à 20% des MIN seraient dues à des canalopathies cardiaques**

*Van Norstrand, J. Heart Rythm. Soc., 2009*

# Génétique de la mort subite du nourrisson

## ➤ 10 gènes décrits comme impliqués dans les MIN

*Tfelt-Hansen, Cardiology, 2011*

## ➤ Gènes associés :

- ✓ au syndrome du QT long : 7 gènes, *KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE2, SCN4B, GPD1L, STNA1*
- ✓ au syndrome du QT court : 1 gène, *KCNQ1*
- ✓ au syndrome de Brugada : 3 gènes, *SCN5A, SCN3B, GPD1L*
- ✓ aux tachycardies ventriculaires catécholergiques polymorphes : 1 gène, *RYR2*

## ➤ Mutations dans *CALM1* et *CALM2* associées aux FV du nourrisson

*Crotti, Circulation, 2013*

# Conclusion

- Les causes cardiologiques héréditaires représentent 40% des morts subites inexplicées de l'adulte jeune.
- Les études génétiques réalisées jusqu'à présent chez MIN sont très limitées en nombre d'enfants analysés et en nombre de gènes testés

# Nouvelle étude sur la mort subite du nourrisson avec les 30 CRM

- Prélèvement de 3 tubes EDTA par le centre MIN (au moment du bilan)
- Obtention d'un consentement diagnostique et biocollection auprès des 2 parents
- Transmission des prélèvements au centre de prise en charge de la mort subite du sujet jeune, CHU Nantes. Joindre :
  - La fiche SAMU spécifique de la MIN
  - Les consentements des parents
- Information de la famille
- Consultation des parents à J8/J15: faire pratiquer les examens suivants :
  - Enfants < 6 mois, consultation cardiologique pour réalisation d'un ECG
  - Enfants > 6 mois, consultation cardiologique pour réalisation d'un dépistage clinique et moléculaire
- Initiation dépistage moléculaire en absence de cause étiologique (168 gènes)
- Rendus des résultats à la famille
- Mise en place d'un dépistage familial et suivi des patients