

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Prise en charge d'une mort subite du sujet jeune

Texte du PNDS

**Centre de référence pour la prise en charge des maladies
rythmiques héréditaires de l'Ouest, CHU de Nantes**

Septembre 2022



Sommaire

Sommaire	2
Liste des abréviations	3
Synthèse destinée au médecin	4
I) Diagnostic et évaluation initiale	4
II) Prise en charge thérapeutique	4
III) La prise en charge psychologique	5
IV) Signes d’alerte et PEC des événements évolutifs de la maladie	5
Texte du PNDS	6
I) Introduction	6
1) Définition de la mort subite et inexplicée	6
2) Épidémiologie	6
3) Objectifs	7
4) Méthode de travail	7
II) Diagnostic	7
1) Objectifs	7
2) Professionnels impliqués	8
3) Diagnostic de la mort subite cardiaque	8
4) Population nécessitant une évaluation de la cause de la mort subite	8
5) Diagnostic différentiel	15
6) Diagnostic génétique	15
(a) ADN du sujet décédé non disponible ou analyse génétique négative chez le sujet décédé et bilan familial négatif	15
III) Annonce du diagnostic et conseil génétique	16
IV) Prise en charge thérapeutique	16
1) Objectif	16
2) Professionnels impliqués	17
3) Prise en charge psychologique	17
4) Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	18
5) Grossesse et accouchement	18
6) DPN (Diagnostic Pré Natal) et DPI (Diagnostic pré implantatoire)	18
V) Suivi	19
1) Objectifs	19
2) Professionnels impliqués	19
3) Suivi clinique	19

Liste des abréviations

ALD Affection de Longue Durée
AMM Autorisation de Mise sur le Marché
BrS syndrome de Brugada
DPI Diagnostic Préimplantatoire
DPN Diagnostic Prénatal
ECG Électrocardiogramme
ESV Extrasystole ventriculaire
HAS Haute Autorité de Santé
MSC mort subite cardiaque
MSI mort subite inexpliquée
NGS Next-Generation Sequencing
PAI Projet d'Accueil Individualisé
PNDS Protocole National de Diagnostic et de Soins

Synthèse destinée au médecin

Le décès soudain d'une personne jeune et apparemment en bonne santé soulève de nombreuses questions pour les membres de la famille : " que s'est-il passé ? ", " aurions-nous pu faire quelque chose pour éviter cela ? ", "les autres membres de la famille peuvent-ils également être affectés ? ".

I) Diagnostic et évaluation initiale

La mort subite et inexplicée correspond à un décès inattendu et soudain chez un individu âgé de plus de 1 an sans cause apparente évidente. Les décès survenant avant l'âge de un an rentrent dans le cadre des morts subites inexplicées du nourrisson et leurs causes sont le plus souvent d'origine différente. En présence de témoin, le décès doit survenir dans l'heure qui suit le changement d'état cardiovasculaire, tandis que dans les cas où il n'y a pas de témoin, la personne doit avoir été vue vivante et en bonne santé dans les 24 heures qui précèdent la découverte du décès. Les morts subites extrahospitalières peuvent avoir une cause non cardiaque, cependant environ 80 % des cas sont d'origine cardiaque et une part importante de ces accidents est liée à des pathologies génétiques en particulier chez les personnes jeunes.

Tous les sujets ayant fait une mort subite inexplicée non récupérée devraient bénéficier d'une autopsie. Si l'autopsie est négative ou si elle n'a pas pu être réalisée, un bilan familial de mort subite doit être systématiquement proposé aux apparentés dès la survenue de la première mort subite inexplicée chez un sujet de moins de 45 ans. Cette démarche peut permettre d'identifier une éventuelle cause génétique et/ou héréditaire et conduire à la mise en place de mesures de protection pour éviter le risque de décès d'un apparenté.

La recherche de la cause de la mort subite peut être proposée aux apparentés même lorsque celle-ci est ancienne. Il est fréquent qu'en absence d'investigation le diagnostic de rupture d'anévrisme soit évoqué à la famille et souvent ce diagnostic est avancé à tort. Cette cause ne peut être retenue qu'après la réalisation d'une autopsie.

II) Prise en charge médicale.

Deux situations peuvent se rencontrer. Dans le cas où le patient a survécu, il devra bénéficier d'un bilan hospitalier complet dans un centre tertiaire, associé à une analyse génétique. En cas d'identification d'une pathologie spécifique et/ou d'une anomalie génétique pouvant rendre compte de la mort subite, la famille pourra bénéficier d'un dépistage en cascade en commençant par les apparentés du premier degré du cas index.

Lorsque le sujet est décédé, une autopsie doit être proposée systématiquement avec conservation adéquate des prélèvements en vue d'analyses génétiques. Si celle-ci ne retrouve pas de cause expliquant le décès ou si elle n'a pas été réalisée il faudra proposer un dépistage clinique chez les apparentés du premier degré si le sujet décédé avait moins de 45 ans et qu'il n'y a pas d'explication évidente à la survenue du décès. Pour être efficace, ce dépistage devra être complet incluant un ECG, une échographie cardiaque, une épreuve d'effort, un examen Holter, un ECG avec les électrodes au 2ème et 3ème espace intercostal, complété si possible par un test à l'Ajmaline pour rechercher un syndrome de Brugada, un ECG pour rechercher le syndrome du QT long avec une épreuve de stress mental et un ECG debout chez l'adulte (valeur diagnostique discutée chez l'enfant).

Ce bilan complet devra être proposé chez tous les sujets de plus de 15 ans. Avant cet âge, le bilan comportera un ECG, un examen Holter et une échographie cardiaque ainsi qu'une épreuve d'effort (si celle-ci est réalisable en fonction de l'âge de l'enfant). Il sera nécessaire

de refaire ces examens tous les quatre ans environ chez les enfants jusqu'à l'âge de 15 ans, âge où ils pourront bénéficier du bilan complet.

III) La prise en charge psychologique

La prise en charge psychologique est fondamentale dans ces situations qui représentent un traumatisme majeur aussi bien pour le patient quand il survit que pour son entourage. L'encadrement psychologique doit être proposé systématiquement à toutes les étapes de la prise en charge. Initialement, pour accompagner le deuil, ou prévenir l'installation d'un état de stress post traumatique (ESPT) lorsque le patient a survécu, mais également dans les étapes ultérieures en raison de la possibilité de l'identification d'une pathologie dans la famille et de l'annonce qu'un des parents du sujet décédé ait transmis une anomalie génétique et/ou une pathologie responsable du décès.

IV) Signes d'alerte et suivi

Les signes d'alerte qui devront être transmis aux patients et à la famille sont la survenue de syncope ou de palpitations. Il faudra bien sûr, si une pathologie spécifique est identifiée, transmettre les informations sur la surveillance nécessaire liée à cette pathologie. Enfin, chez les enfants de moins de 15 ans qui n'ont pas pu bénéficier d'un dépistage complet, il faudra prévoir une surveillance de l'ECG et de l'échographie cardiaque tous les quatre ans.

Texte du PNDS

1) Introduction

Le décès soudain d'une personne jeune et apparemment en bonne santé soulève de nombreuses questions pour les membres de la famille en particulier : " que s'est-il passé ? ", " aurions-nous pu faire quelque chose pour éviter cela ? ", " les autres membres de la famille peuvent-ils également être affectés ? ".

L'objectif est de fournir aux cliniciens des recommandations pratiques centrées sur le patient pour évaluer les victimes d'un arrêt cardiaque, les personnes décédées d'une mort subite d'origine cardiaque (MSC) et leur famille, sur la base de toutes les données disponibles.

Ce document fournit un cadre pour l'investigation 1) des patients victime d'un d'arrêt cardiaque récupéré, 2) des défunts de mort subite inexpliquée (MSI) et 3) de leur famille. De nombreuses pathologies responsables d'arrêt cardiaque ou de mort subite inexpliquée peuvent être familiales ; l'identification d'une cause héréditaire est donc importante pour prévenir d'autres événements dans la famille. Le conseil aux patients et aux familles fait partie intégrante du processus, non seulement en raison de la charge émotionnelle induite par la mort subite d'un proche, mais aussi parce que la découverte (ou non) de la cause de l'arrêt cardiaque peut influencer l'avenir des membres de la famille.

1) Définition de la mort subite et inexpliquée

" La mort subite et inexpliquée " désigne un décès inattendu et soudain chez un individu de plus de 1 an survenu sans cause évidente apparente.¹ La mort subite survenant au cours de la première année de vie est appelée " mort subite du nourrisson " et relève de causes le plus souvent différentes. De multiples définitions ont été utilisées au cours des dernières décennies ; dans les cas où un témoin est présent, le décès doit survenir dans l'heure qui suit le changement d'état cardiovasculaire, tandis que dans les cas où il n'y a pas de témoin, le sujet doit avoir été vu vivant et en bonne santé dans les 24 heures qui précèdent la découverte du décès. Bien que les arrêts cardiaques extrahospitaliers puissent avoir une cause non cardiaque, environ 80 % des cas sont d'origine cardiaque le plus souvent en relation avec un trouble du rythme ventriculaire.²

2) Épidémiologie

Les taux d'incidence globale des morts subites varient, en partie à cause des différences dans la définition des MSC et les méthodes d'estimation des taux de MSC. Le taux global de MSC est habituellement estimé autour de 50 MSC pour 100 000 personnes par an, ce qui correspond à 6-20 % de l'ensemble des décès mais ces taux varient sensiblement avec l'âge et les pays. Le taux d'arrêt cardiaque ressuscité reste faible avec moins de 10 % des patients qui peuvent quitter l'hôpital en vie avec fréquemment une encéphalopathie post-anoxique.³ L'incidence la plus faible des MSC est observée chez les enfants et les adolescents. L'incidence des MSC est faible chez les enfants et les jeunes de moins de 35 ans et augmente de façon significative jusqu'à l'âge d'environ 60-80 ans. Chez les sujets jeunes âgés de 1 à 35 ans, la plupart des MSC sont causées par des maladies cardiaques potentiellement

héréditaires, notamment les canalopathies et les cardiomyopathies arythmogènes (cardiomyopathie hypertrophique, cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit et cardiomyopathie dilatée), même si la coronaropathie, les anomalies des artères coronaires, la dissection aortique, les cardiopathies congénitales et la myocardite sont également des causes souvent retrouvées. Là encore les résultats des études autopsiques varient. À partir de l'âge de 35 ans, la coronaropathie devient la cause la plus fréquente de MSC.⁴

3) Objectifs

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins souhaitable d'un patient ayant présenté une mort subite du sujet jeune ainsi que la prise en charge de sa famille. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge des patients et des familles de patients qui ont présenté une MSC sur l'ensemble du territoire. Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin référent désigné par le patient auprès de la Caisse primaire d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient ayant présenté une mort subite ressuscitée ou ayant conduit au décès ainsi que la prise en charge de la famille. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

4) Méthode de travail

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

L'élaboration de ce PNDS résulte d'un travail conjoint du centre de référence national labellisé, avec la participation de représentants de l'ensemble des centres de référence et de compétence. L'association AMRYC et l'association Les Maux du Cœur ont également participé à la réalisation du document.

Ce PNDS s'appuie sur les recommandations émises par la Société Européenne de Cardiologie, le consensus des experts de l'APHRS/HRS de 2020 sur l'investigation des défunts en cas de mort subite inexpliquée et des patients ayant présenté un arrêt cardiaque, ainsi que de leurs familles, sur l'expérience des centres de prise en charge, ainsi que sur les avis d'experts publiés.

II) Diagnostic

1) Objectifs

Rechercher les arguments cliniques, paracliniques et familiaux permettant d'établir un diagnostic en cas de mort subite inexplicée.

Annoncer le diagnostic et ses conséquences pour le patient (si celui-ci a pu être récupéré de la mort subite) et son entourage.

Proposer au patient une prise en charge médicale et psychologique adaptée et accompagner le patient et son entourage.

Organiser la prise en charge familiale.

Réaliser les analyses génétiques.

Informers le patient et sa famille des résultats des analyses cliniques et génétiques.

2) Professionnels impliqués

En fonction des circonstances de nombreux professionnels différents peuvent être impliqués. Les médecins généralistes jouent un rôle essentiel car très souvent le diagnostic est réalisé a posteriori lorsque les familles à distance du décès cherchent à comprendre la cause de celui-ci. De la réponse du médecin généraliste dépendra la mise en place ou non d'un dépistage familial dans de nombreuses situations. Les anatomopathologistes et les médecins légistes sont également impliqués lorsqu'une autopsie est réalisée. Les médecins urgentistes sont concernés en cas de prise en charge par le SAMU d'un arrêt cardiaque de même que les médecins de réanimation lorsque le patient victime de l'arrêt cardiaque peut être conduit jusqu'à un service de réanimation et enfin les anatomopathologistes et les cardiologues. Les patients et les familles des patients nécessitent fréquemment une prise en charge psychologique et donc les psychologues sont également concernés. Enfin, les généticiens cliniciens, les généticiens moléculaires et les conseillers en génétique sont également impliqués lorsqu'une analyse génétique est réalisée.

3) Diagnostic de la mort subite cardiaque

L'investigation cardio-vasculaire et génétique en cas de MSC récupérée ou ayant abouti au décès de la personne, doit être supervisée par une équipe multidisciplinaire possédant une expertise appropriée dans ce domaine.

L'anamnèse du patient et de la famille est la base fondamentale de l'approche d'un patient ayant présenté une mort subite inexplicée. Elle guide l'utilisation et l'interprétation des autres modalités diagnostiques. Les personnes ayant présenté une mort subite non récupérée peuvent avoir bénéficié d'exams avant leur décès, qui pourront aider à diagnostiquer la cause de la mort subite. Il est souvent utile de revoir les résultats des exams et en particulier l'ECG et l'échocardiographie car l'interprétation peut être révisée au vu de l'accident qui est survenu. Une évaluation plus approfondie peut être nécessaire lorsqu'un décès survient dans des circonstances spécifiques, par exemple un accident de la route sans cause apparente ou une noyade chez un bon nageur sans élément expliquant la noyade, car ce qui peut apparaître initialement comme étant un accident peut-être en fait une mort subite.

4) Population nécessitant une évaluation de la cause de la mort subite.

Des études récentes ont montré qu'une analyse génétique de l'ADN du sujet décédé associée à une évaluation clinique des parents au premier degré du sujet décédé permettait

d'identifier rétrospectivement la cause du décès dans 20 à 40 % des cas en cas de mort subite survenue avant l'âge de 40-45 ans.^{5,6,7} Dans cette situation, l'identification de la cause génétique de la mort subite permet d'apporter une explication à la famille et facilite la poursuite du dépistage en cascade. Dans un second temps, elle permettra la mise en place de mesures de prévention dans la famille pour limiter le risque de la survenue d'autres décès.

La recherche d'une cause génétique de la mort subite sera réalisée chez tous les sujets qui ont présenté une mort subite qui a pu être récupérée même si les examens de base sont restés négatifs.

La recherche clinique de la cause de la mort subite sera réalisée chez les apparentés du premier degré de tous les sujets pour lesquels l'autopsie n'a pas retrouvé de cause au décès. Elle sera également réalisée chez les apparentés des sujets pour lesquels il n'y a pas eu d'autopsie réalisée lorsque le sujet est âgé de moins de 45 ans et qu'il n'y a pas d'explication évidente à la mort subite sur l'anamnèse (pathologie connue comme pouvant être à l'origine de l'accident ou douleur thoracique typiquement angineuse avant la survenue de la mort subite, etc). En cas de cause cardiaque à caractère héréditaire identifiée chez le sujet décédé le bilan cardiologique des apparentés sera orienté vers la maladie en cause dans la famille.

Un diagnostic post-mortem chez une victime de MSC (que ce soit chez le sujet décédé lui-même ou chez les membres de la famille qui bénéficient d'un dépistage) permet de prévenir le risque de récurrence de mort subite chez les apparentés. Cela nécessite une approche active pour informer les parents, les frères et sœurs et les enfants du cas index et proposer une évaluation clinique et un test génétique si celui-ci est réalisable.

Cette prise en charge est consommatrice de temps et peut être idéalement réalisée par une équipe multidisciplinaire dans un centre de référence ou de compétence. Cette équipe comprendra les personnes en charge de la reconnaissance d'une maladie cardiaque héréditaire (anatomo-pathologiste), de l'identification des variations génétiques pathogènes (biologiste moléculaire et généticien), de l'évaluation clinique et de la surveillance des porteurs de l'anomalie génétique (cardiologue), et du soutien aux patients et aux proches (psychologue).

a) Diagnostic en cas de mort subite récupérée

La première étape du diagnostic sera focalisée sur le sujet ayant présenté la mort subite.

Le bilan devra être exhaustif et rigoureux compte tenu des conséquences potentielles pour le reste de la famille.

Le bilan para-clinique comprendra les analyses sanguines de routine (ionogramme sanguin, dosage de la troponine, recherche d'une inflammation), la toxicologie, l'ECG incluant les dérivations précordiales hautes (pour la recherche du syndrome de Brugada), la surveillance continue de l'ECG au minimum sur 24h, l'épreuve d'effort, l'échocardiographie et l'imagerie en coupe ainsi qu'une coronarographie. Si l'état clinique du patient le permet, il est également souhaitable de faire une épreuve d'effort (de préférence abrupte) pour rechercher d'éventuels troubles du rythme ventriculaire. L'analyse de la repolarisation à la 4-5^{ème} minutes de récupération de l'épreuve d'effort sera utile pour détecter un QT long congénital. L'interprétation des ECG obtenus immédiatement après la réanimation doit être effectuée avec prudence car il est fréquent de retrouver des modifications de la repolarisation pouvant évoquer un syndrome coronarien aigu, un syndrome du QT long ou

un syndrome de Brugada chez des patients qui n'en sont pas atteints. Une hypokaliémie est aussi habituelle au décours d'un arrêt cardio-circulatoire mais reste non contributive à l'événement rythmique.

Si le bilan initial reste négatif, il faut envisager sa répétition dans un délai qui dépendra de la pathologie suspectée. Il est possible de le compléter avec une sensibilisation de l'électrocardiogramme incluant un test à l'Ajmaline (pour démasquer un syndrome de Brugada), un ECG en position debout, une épreuve de stress mental (à la recherche d'un syndrome du QT long). Le test à l'adrénaline n'est plus recommandé systématiquement car son interprétation est souvent complexe et peut conduire à des diagnostics par excès de syndrome du QT long. L'épreuve de stress mental semble avoir une meilleure spécificité.⁸ Il peut être utile en cas de suspicion de syndrome du QT long sur l'électrocardiogramme de base. Il est également souhaitable dans ce cas de compléter le bilan morphologique par une IRM cardiaque en particulier pour détecter un syndrome coronarien aigu avec des coronaires angiographiquement normales (MINOCA), une myocardite ou une cardiomyopathie débutante non retrouvée en échographie. L'IRM permettra également de rechercher la présence de fibrose intra-myocardique qui est un marqueur de sévérité des cardiopathies. Parfois, cet examen peut identifier une cardiopathie arythmogène du ventricule gauche qui est fréquemment non visible sur les autres examens.

L'étude électrophysiologique n'est pas systématique mais peut être utile en particulier lorsqu'une cardiopathie arythmogène du ventricule droit est évoquée (il faut dans ce cas faire une cartographie de voltage du ventricule droit) ou si on retrouve des ESV provenant du Purkinje qui pourront être ablatées pendant la procédure ou pour éliminer et traiter une pré excitation dans certains cas douteux sur l'ECG. La réalisation d'une stimulation ventriculaire programmée hors de ces cas de suspicion de cardiomyopathie arythmogène n'est pas utile car le déclenchement de fibrillation ventriculaire (seule arythmie déclenchable dans ces cas-là) n'est pas considéré comme spécifique.

La recherche de potentiels tardifs sur un ECG moyenné à haute amplification peut orienter vers une pathologie structurelle et notamment une cardiomyopathie droite arythmogène.

En cas d'antécédent de palpitations en particulier chez l'homme jeune un syndrome de Wolff-Parkinson-White devra être recherché.

L'analyse génétique doit être systématiquement réalisée (avec l'accord du patient) en cas d'identification d'une pathologie d'origine génétique possible et expliquant l'arrêt cardiaque.

Lorsque le bilan clinique complet n'est pas contributif, une analyse génétique peut être proposée dans des cas spécifiques, elle doit être discutée préalablement avec un généticien car sa rentabilité est faible et son interprétation complexe.

Si une pathologie a pu être identifiée, un dépistage clinique en cascade chez tous les apparentés du premier degré est conseillé.

Lorsque le bilan clinique complet du sujet ayant présenté la mort subite récupérée est resté négatif, il n'est habituellement pas recommandé de faire de dépistage familial même si celui-ci peut parfois être utile car il peut arriver qu'une pathologie soit mieux visible chez un apparenté que chez le sujet ayant présenté la mort subite. Le dépistage familial sera

particulièrement utile en cas de notion de mort subite chez d'autres membres de la famille ou en cas d'histoire familiale de pathologie cardiaque.

b) Diagnostic en cas de mort subite non récupérée

En cas de mort subite non-récupérée le diagnostic sera focalisé d'une part sur le sujet décédé et d'autre part sur l'évaluation de la famille.

(a) Bilan chez le sujet décédé

Les antécédents médicaux personnels et les antécédents familiaux sur trois générations doivent être récupérés. Les ECG et l'imagerie cardiaque disponibles, ainsi que les résultats de l'autopsie, peuvent permettre d'établir (ou d'exclure) un diagnostic. Les caractéristiques et les symptômes non cardiaques peuvent également fournir des informations diagnostiques importantes. Des malaises classés comme des crises d'épilepsie pendant la vie du sujet peuvent parfois être attribuables à des troubles du rythme cardiaque. Cette notion de crise d'épilepsie doit donc être recherchée avec attention.

Les enregistrements des scopes des services d'urgence ou les tracés du défibrillateur externe utilisé au moment de la réanimation du patient peuvent fournir des informations importantes sur l'origine du décès et sont donc cruciaux à récupérer. Enfin, si le sujet est porteur d'un pacemaker ou d'un défibrillateur les mémoires de celui-ci doivent être interrogées le plus tôt possible car cela peut apporter des informations importantes sur l'origine du décès. Le prélèvement d'un échantillon pour la toxicologie est recommandé dans tous les cas de mort subite et inattendue.⁹

Bien que les patients décédés de mort subite doivent être autopsiés, le matériel nécessaire aux tests d'ADN (sang post mortem, tissu de foie, rate, cœur) n'est pas toujours prélevé ni conservé dans de bonnes conditions. Des échantillons sanguins prélevés du vivant du sujet décédé sont parfois disponibles et peuvent alors s'avérer précieux. Le succès de l'extraction de l'ADN et donc des analyses à entreprendre, varie en fonction de la méthode de conservation de ces tissus. La conservation optimale est la congélation rapide des tissus frais à -80°C sans aucun traitement chimique (préférentiellement foie ou rate). Toutefois, dans de rares cas, il peut être utile de tenter d'extraire de l'ADN même à partir de sources non optimales (les tissus formolés ou conservés en bloc de paraffine). Les prélèvements réalisés pour analyses toxicologiques peuvent en particulier être utilisés. Ce type de prélèvement est réalisé de façon systématique en cas de décès brutal. Il est cependant nécessaire d'obtenir l'autorisation du procureur de la république territorialement compétent.

Pour obtenir l'autorisation de l'exploitation scientifique des scellés sur ces prélèvements, lorsque ceux-ci ont été réalisés dans un but judiciaire, la demande au procureur doit être effectuée par les familles. L'équipe médico-légale dans le cadre d'accord avec un centre de référence de la mort subite peut également faire cette demande.

L'utilisation de ces échantillons pour faire les analyses génétiques nécessite le consentement de la famille sauf si l'analyse génétique est demandée sur réquisition judiciaire mais dans ce cas les résultats ne peuvent être transmis à la famille qu'après que celle-ci ait donné son consentement. Dans ce cas, il suffit qu'un seul membre de la famille donne son consentement pour que les analyses puissent être réalisées et le résultat transmis.

Une autopsie complète médico-légale ou scientifique est une partie essentielle de l'enquête d'une mort subite et devrait inclure la collecte et la conservation de tissus adaptés à l'analyse génétique. Lorsque l'autopsie exclut une cause traumatique et oriente vers un décès dont l'origine pourrait être cardiaque, il faut orienter la famille vers une équipe multidisciplinaire pour une investigation plus approfondie.¹⁰

L'autopsie médico-légale ou scientifique doit être pratiquée par une équipe médicale expérimentée ayant une connaissance approfondie de la pathologie cardiaque. L'autopsie doit être complète, examiner tous les organes et être réalisée selon une méthode systématique et objective, en mettant l'accent sur des rapports standardisés. Les cas doivent être adressés à un pathologiste cardiaque lorsqu'une cause cardiaque est suspectée. Dans ce cas particulier, le cœur doit être adressé en entier, après réalisation d'un examen externe, un examen des coronaires (sections transversales) et si possible uniquement d'une coupe petit axe plus ou moins complète au niveau de la pointe du cœur. Ce type de prise en charge permet une bonne fixation tissulaire et permet surtout une analyse anatomopathologique ultérieure de qualité. L'imagerie comprend les radiographies et la photographie. La photographie est utile pour documenter les caractéristiques syndromiques et mettre en évidence la pathologie de chaque organe. Le scanner post-mortem et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont utiles mais ne sont pas disponibles partout. Les causes non cardiaques doivent être recherchées, notamment toxicologique, cependant si des substances sont mises en évidence, cela n'exclut pas une cause d'origine cardiaque ou une participation au décès.¹⁰ Des prélèvements de liquides biologiques (sang périphérique, sang cardiaque, urine, bile contenu gastrique) à but toxicologique est recommandé dans tous les cas de mort subite et inattendue. Les échantillons destinés aux tests génétiques doivent être conservés au moment de l'autopsie et idéalement, deux des trois échantillons suivants doivent être conservés congelés : un échantillon de cœur congelé, de rate/foie/thymus congelé et du sang sur anticoagulant EDTA ou sur tube sec quand prélevé post mortem. Si l'on dispose de RNAlater (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA) ou d'un réactif similaire permettant de conserver l'ADN et l'ARN à température ambiante pendant quelques jours, les tissus frais peuvent être transportés dans cette solution vers le centre génétique de référence sans qu'il soit nécessaire de les congeler. Le cœur doit être examiné minutieusement. Des prélèvements pour l'examen histologique macroscopique et microscopique doivent être effectués après fixation formolée du cœur entier. Il est recommandé de réaliser au moins 7 à 10 prélèvements tissulaires systématiques (ventricule droit, ventricule gauche, septum, coronaires) associés à d'autres prélèvements guidés par les constatations lésionnelles pour permettre une analyse histologique précise. La cause du décès doit être discutée lors d'une réunion multidisciplinaire incluant anatomo-pathologiste, médecin légiste, cardiologue et généticien clinique.¹⁰

Les conclusions et les recommandations de suivi doivent être communiquées à la famille, après levée des scellés en cas d'autopsie médico-légale, sauf s'il existe une convention locale avec le procureur permettant de ne pas attendre celle-ci en l'absence de cause judiciaire au décès.

Lorsque de l'ADN du sujet décédé est disponible, il est souhaitable de réaliser des analyses génétiques orientées par le contexte. Si un diagnostic a pu être évoqué par l'autopsie, les tests génétiques seront orientés vers cette hypothèse. S'il n'y a pas de diagnostic retrouvé à l'autopsie, les tests génétiques restent indiqués même si la rentabilité diagnostic est plus faible. Un panel de gènes prédéterminés sera utilisé, permettant l'analyse simultanée des

gènes de cardiomyopathies et de troubles du rythme héréditaires. Si un variant pathogène ou probablement pathogène a été identifié chez le cas index décédé dans un gène compatible avec le diagnostic clinique, un conseil génétique peut être proposé aux membres de la famille. Si un variant de signification incertaine est identifié, la transmission de l'information dans la famille doit être discutée car elle peut avoir des conséquences psychologiques importantes sans bénéfice direct pour les apparentés.

Les tests génétiques non ciblés (grands panels de gènes non ciblés, exome entier ou génome entier) ne sont pas recommandés pour le conseil génétique aux patients en raison des risques d'erreurs d'interprétation de variants de signification incertaine.¹¹

(b) Bilan chez les apparentés du sujet décédé.

i. Évaluation quand la cause de la mort subite a été retrouvée

Lorsqu'une cause à la mort subite a pu être retrouvée chez le sujet décédé ou chez un membre de la famille, le dépistage devra être focalisé sur la pathologie identifiée et être réalisé chez tous les apparentés du premier degré.

Si un des membres de la famille est atteint de la maladie, ses apparentés du premier degré qui n'avaient pas encore été vus seront invités à participer au dépistage familial. Si l'un des parents au premier degré n'est pas disponible (soit décédé, soit ne souhaitant pas participer), les apparentés au second degré sont invités. Cette approche systématique est très efficace dans les affections autosomiques dominantes, puisque les apparentés au premier degré ont à priori 50% de risque d'être porteurs de la même anomalie génétique et les apparentés au second degré 25%. Pour les mineurs, l'âge auquel le traitement ou la prise en charge cardiologique commence détermine l'âge auquel les tests ADN sont conseillés. Les tests ADN sur les mineurs ne sont pas conseillés si le résultat n'a pas de conséquences immédiates sur la prise en charge de l'enfant.¹¹

ii. Évaluation quand la cause de la mort subite n'a pas été retrouvée chez le sujet décédé

Lorsque l'autopsie n'a pas retrouvé les causes du décès, les membres survivants de la famille doivent être examinés par une équipe multidisciplinaire dans le cadre d'un programme spécialisé dans les troubles génétiques cardiovasculaires, avec tout le personnel médical, génétique et psychologique approprié et la capacité d'effectuer des examens complets.

Le bilan familial sera nécessaire dans les trois situations suivantes : 1) un trouble du rythme ventriculaire est documenté au moment du décès, suggérant un syndrome d'arythmie héréditaire (âge jeune, absence de cardiopathie sous-jacente) , 2) des éléments en faveur d'une arythmie familiale, retrouvés dans l'histoire médicale du sujet décédé avant son décès ou une histoire familiale suggestive de syndrome d'arythmie héréditaire, et/ou 3) une mort subite survenue à un jeune âge (<45 ans).

Le bilan familial devra être réalisé chez tous les apparentés du premier degré en portant une attention particulière chez les deux parents si ceux-ci peuvent être disponibles.

Afin d'optimiser les chances d'identifier une pathologie familiale qui serait impliquée dans la survenue de la mort subite, le bilan devra comporter un ECG, une échographie cardiaque, une épreuve d'effort avec analyse du QT à la 4^{ème} minute de récupération et une des épreuves de stress mental, et idéalement un test à l'Ajmaline en particulier si l'ECG de base montre un aspect évocateur de syndrome de Brugada. En fonction du bilan réalisé, des examens complémentaires peuvent être nécessaires comme par exemple une IRM cardiaque.

Une évaluation attentive des circonstances de la mort subite peut permettre d'orienter vers un diagnostic spécifique. Une mort subite chez un homme jeune ou d'âge moyen survenant au cours d'un épisode fébrile ou du sommeil suggère le diagnostic de syndrome de Brugada. Comme le syndrome de Brugada peut être masqué ou intermittent chez certains patients, la provocation par un bloqueur des canaux sodiques peut démasquer l'aspect de type 1 et augmenter l'efficacité du dépistage familial. Il peut cependant y avoir des faux positifs, car on ne dispose pas de données définitives sur la spécificité et la sensibilité du test à l'Ajmaline, et un test positif peut être induit chez 4 à 5 % des sujets normaux. Par ailleurs, chez les enfants, un test peut être négatif alors que l'enfant développera le syndrome de Brugada plus tard après la puberté. Le test à l'ajmaline est donc proposé chez des patients de plus de 15 ans. Un consentement éclairé des parents devra être obtenu au préalable.

La mort subite survenant chez un sujet pendant une activité physique suggère le diagnostic de syndrome du QT long ou de tachycardie ventriculaire catécholergique (TVC). Le syndrome du QT long peut être démasqué par un ECG en position debout (avec cependant un risque de faux positif chez l'enfant), une épreuve d'effort avec une attention particulière sur l'électrocardiogramme obtenu à la quatrième minute de récupération, un test à l'épinéphrine (dont l'interprétation reste délicate justifiant de ne pas le proposer de façon systématique) ou une épreuve de stress mental.¹² L'épreuve d'effort permet de diagnostiquer les TVC.

La mort subite peut également survenir dans le cadre de cardiomyopathie. Dans les cardiomyopathies hypertrophiques, elle intervient en fait le plus souvent au repos. A l'effort, la mort subite du sujet jeune doit faire évoquer une cardiomyopathie arythmogène (CMA) impliquant des gènes comme *LMNA*, *FLNC*, *DSP*... L'échographie et l'IRM ont donc toute leur place dans la recherche étiologique des morts subites.

Les maladies génétiques peuvent s'exprimer avec une pénétrance réduite ou retardée. Par conséquent, un dépistage clinique négatif chez un apparenté n'exclut pas la présence d'une anomalie génétique. Il est donc raisonnable de proposer un dépistage répété avec un intervalle de temps de 3 à 5 ans jusqu'à l'âge de 45 ans en cas de bilan négatif. Le suivi ultérieur recherche plus particulièrement la survenue d'une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée non visible initialement. Pour cette raison, on propose habituellement dans ce contexte, un suivi basé sur l'échographie cardiaque et l'ECG, les autres tests ne sont plus indispensables.

Il est cependant important d'insister sur le fait qu'un dépistage initial complet et négatif est rassurant sur le risque de survenue de mort subite chez les apparentés.¹¹

5) Diagnostic différentiel

Les diagnostics différentiels sont représentés par toutes les causes de mort subite qui peuvent ne pas être d'origine cardiaque comme les accidents vasculaires cérébraux ou les ruptures d'anévrisme.

6) Diagnostic génétique

a) Bilan chez le sujet récupéré d'une mort subite inexpliquée.

Le bilan initial peut permettre d'identifier une pathologie spécifique comme un syndrome du QT long ou une cardiomyopathie hypertrophique. Dans ce cas, l'analyse génétique sera orientée en fonction de la pathologie identifiée.

Si le bilan clinique est resté négatif alors que celui-ci est complet, une analyse génétique pourra tout de même être réalisée dans le cadre de ce qui est considéré être une fibrillation ventriculaire idiopathique. L'analyse comprendra alors l'ensemble des gènes impliqués dans la mort subite (gènes responsables de troubles du rythme et gènes responsables de cardiomyopathies héréditaires), en sachant que dans ce cas, la rentabilité diagnostique de l'analyse génétique sera faible et l'interprétation souvent difficile. ¹¹

b) Bilan chez le sujet décédé d'une mort subite inexpliquée.

Lorsque l'ADN du sujet décédé d'une mort subite est disponible et que l'autopsie est restée négative, une analyse génétique peut être réalisée. Cette analyse génétique devra porter sur l'ensemble des gènes impliqués dans la mort subite. ¹¹ Le panel de gènes proposés dans ce cas fait l'objet d'un consensus dans le cadre de la filière Cardiogen. Il est régulièrement mis à jour en fonction des avancées scientifiques et il est disponible sur le site cardiogen (<https://www.filiere-cardiogen.fr/>). En l'absence d'orientation clinique précise, l'interprétation du résultat génétique sera prudente et vise à proposer une piste étiologique plutôt qu'à l'affirmer.

c) Bilan chez les apparentés du sujet décédé.

(a) ADN du sujet décédé non disponible ou analyse génétique négative chez le sujet décédé et bilan familial négatif.

Lorsque l'ADN du sujet décédé n'est pas disponible ou que l'analyse génétique réalisée chez lui est négative et que le bilan clinique familial est resté négatif, il n'est pas possible de proposer de diagnostic génétique aux apparentés à risque. L'ADN des membres de la famille qui ont participé au dépistage familial peut éventuellement être stocké dans le cas où une pathologie serait identifiée secondairement. Il ne faut pas faire de screening génétique chez une personne non symptomatique, puisqu'un screening négatif n'exclue pas une possible maladie cardiaque à venir ni un risque de mort subite. De plus, dans ces situations où le panel de gènes analysés est large, il est fréquent que l'on puisse identifier des variants de signification incertaine pouvant être particulièrement délicats à interpréter dans ce contexte.

Pour ces différentes raisons, les tests génétiques sur les membres de la famille doivent être fortement déconseillés dans cette situation. ¹¹

(b) Variant pathogène identifié chez le sujet décédé ou en cas de pathologie identifiée chez un membre de la famille avec variant pathogène identifié.

Lorsqu'un variant pathogène a été identifié chez le sujet décédé ou chez un membre de la famille, il devient possible de proposer un dépistage génétique chez les apparentés du premier degré. Chaque membre de la famille devra être informé qu'un diagnostic génétique est possible chez eux.

III) Annonce du diagnostic et conseil génétique

Le bilan clinique complet des apparentés d'un sujet décédé associé à l'analyse génétique du sujet décédé permet d'identifier la cause de la mort subite dans environ 20 % des cas, alors même que l'autopsie est restée négative⁷. Dans la situation où l'autopsie est révélatrice d'une cardiomyopathie macroscopique et microscopique, l'analyse génétique du sujet décédé permet d'identifier la cause de la mort subite dans environ 35-40 % des cas¹³.

L'annonce de l'identification de la cause de la mort subite est à la fois un soulagement pour les membres de la famille puisque cela va permettre de donner une explication à la cause du décès et de mettre en place des mesures de prévention dans la famille, mais cela peut être également une source d'inquiétude puisque l'on va annoncer à certains membres de la famille qu'ils sont porteurs de la pathologie responsable du décès de leur proche.

Cela peut également être un traumatisme pour le parent qui a été transmetteur de l'anomalie génétique responsable du décès de son enfant et qui peut en ressentir une certaine culpabilité.

Par conséquent, il est important dès le début de la prise en charge de la famille d'aborder les différentes situations qui peuvent être rencontrées et en particulier la situation dans laquelle une pathologie ou une anomalie génétique serait identifiée ainsi que la situation dans laquelle aucune anomalie ne serait retrouvée.

Il est également fréquent que l'analyse génétique du sujet décédé puisse retrouver des variants de signification incertaine. Cette situation sera d'autant plus fréquente que le nombre de gènes analysés sera important. Dans ce cas, ce variant ne pourra pas être utilisé pour le dépistage familial. La caractérisation clinique régulière des apparentés reste la priorité et il sera important d'évaluer la ségrégation du variant avec l'apparition dans le temps d'un éventuel phénotype dans la famille.

Il conviendra surtout d'être très prudent sur les informations données à la famille compte tenu du risque de surinterprétation d'un variant de signification incertaine pouvant faire craindre à tort à un membre sain de la famille porteur d'un variant de signification incertaine qu'il serait à risque de mort subite.

IV) Prise en charge thérapeutique

1) Objectif

L'objectif de la prise en charge sera de proposer une prévention de la mort subite à tous les sujets de la famille dépistés comme étant à risque.

La prise en charge sera adaptée à la pathologie identifiée et suivra les recommandations concernant cette pathologie.

L'identification d'une pathologie génétique dans ce cadre d'une mort subite familiale peut amener à ce que les membres de la famille identifiés comme étant atteints (et leurs médecins) puissent avoir une crainte particulière vis-à-vis du risque de mort subite ce qui peut conduire à un traitement plus agressif que ce qui est habituellement recommandé.

Il est important de rappeler que le plus souvent la notion de mort subite dans la famille ne modifie pas le pronostic individuel de façon significative (en dehors de certaines maladies comme la cardiomyopathie hypertrophique).

2) Professionnels impliqués

Le cardiologue traitant et le médecin traitant assurent le suivi en lien avec le médecin coordinateur des centres spécialisés

Pour la prise en charge psychologique à visée de soutien, non systématisée, dès le départ et tout au long du cheminement, il est recommandé de faire appel à un psychologue clinicien. Le centre de ressources psychologiques mis en place par la filière CARDIOGEN est joignable au 01 42 16 13 62 ou par mail psy.cardiogen.psl@aphp.fr.

Il peut apporter son aide dans la prise en charge des patients. Si un soutien psychologique plus important est nécessaire, le centre de ressources psychologiques a mis en place un annuaire des psychologues en région formés aux maladies rythmiques héréditaires et à la gestion de la mort subite disponible sur le site Internet de la filière Cardiogen.

3) Prise en charge psychologique

Les MSC pour lesquelles une cause génétique est suspectée ont un impact psychologique profond sur les membres de la famille. Le deuil est une réponse émotionnelle normale à la perte d'un être cher. Le processus de deuil diffère d'une personne à l'autre et, bien qu'il n'y ait pas de trajectoire unique, le deuil suite à une MSC peut être plus complexe, et générer une grande incompréhension, un profond sentiment d'impuissance, de la peur, et par réaction à tous ces sentiments, de la colère. Dans le travail de deuil viennent s'ajouter les inquiétudes pour soi et/ou pour ses proches, avec la menace d'une nouvelle MSC dans la famille, du fait de l'origine génétique.

Après un décès, une personne ne reviendra pas à sa vie antérieure à cet événement, mais créera une nouvelle vie sans la personne décédée. Chez une petite proportion de personnes endeuillées, la réponse initiale au deuil ne se résout pas et peut entraîner un deuil prolongé ou un trouble complexe persistant du deuil. Cela se produit chez environ 7 % de la population endeuillée en général et chez 21 % des parents au premier degré à la suite d'une MSC chez les jeunes.¹⁴ Les symptômes de stress post-traumatique peuvent également être ressentis par les membres de la famille. Il a été mis en évidence chez 44 % des parents au premier degré après une MSC.¹⁴ Les personnes présentant un deuil pathologique et/ou des symptômes de stress post-traumatique doivent bénéficier d'une prise en charge

psychologique car il existe un risque accru d'autres comorbidités psychiatriques, de suicide et de développement de pathologies chroniques.

Il peut y avoir une réticence initiale à demander un soutien psychologique en raison de la stigmatisation parfois présente dans l'esprit des familles de ce type de prise en charge. Discuter de la prise en charge psychologique avec les familles peut aider à franchir ce cap et permettre de mettre en place ce soutien.

Une analyse récente des besoins des parents ayant vécu l'expérience d'une MSC chez leur enfant (y compris des enfants adultes) a révélé que si l'information et le soutien médical constituaient le besoin le plus important, l'information et le soutien psychologique étaient le besoin le plus insatisfait.¹⁵ Près des trois quarts des sujets interrogés ont déclaré souhaiter avoir accès à des services professionnels de conseil ou de psychologie. Ce besoin est d'autant plus crucial que les réponses qui vont être apportées par les évaluations cliniques et génétiques ne sont pas toujours simples d'interprétation avec fréquemment une ambiguïté dans les réponses qui peuvent être apportées. Cette incertitude peut ajouter au malaise psychologique. La manière dont le médecin informe et accueille les questionnements et les inquiétudes peut influencer le vécu des proches, qui reste imprévisible.

4) Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique et les modifications du mode de vie suivront les recommandations lorsqu'une pathologie spécifique a pu être identifiée.¹² Si aucune pathologie n'a été retrouvée dans la famille, il n'y a pas de la modification du mode de vie à prévoir. On recommandera par contre de rester attentif à la survenue de symptômes et en particulier de syncope.

5) Grossesse et accouchement

En cas de grossesse, l'identification d'une pathologie familiale à risque de mort subite peut avoir des conséquences. Il faudra dans ce cas suivre les recommandations dans le cadre de la pathologie précisément identifiée.

6) DPN (Diagnostic Pré Natal) et DPI (Diagnostic pré implantatoire)

Lorsqu'une mort subite est survenue dans une famille et qu'une anomalie génétique a été identifiée, la question d'un diagnostic prénatal ou d'un diagnostic préimplantatoire peut se poser. Il faut cependant souligner que même s'il y a évidemment un caractère traumatique fort à la survenue d'une mort subite, le plus souvent, les pathologies concernées peuvent bénéficier d'une prise en charge efficace pour éviter la survenue de mort subite. Par conséquent, sauf cas très particulier, il n'y a pas d'indication à un DPN ou à un DPI.

La question peut se poser de façon très rare dans des familles ayant un taux de mort subite particulièrement élevé avec une pathologie pour laquelle les traitements sont peu efficaces comme le syndrome du QT long de type 3 ou certaines formes de tachycardies ventriculaires catécholergiques. On peut signaler également ici, les morts subites en relation avec des anomalies génétiques sur le gène *DPP6*.

V) Suivi

1) Objectifs

- Améliorer le pronostic des apparentés, la qualité de vie et l'acceptation du décès
- Apprécier l'évolution psychologique et rechercher l'apparition de symptômes qui modifieraient le risque rythmique
- Répondre aux interrogations, accompagner, soutenir
- Gérer les éventuelles complications du défibrillateur pour les membres de la famille qui auraient été implantés
- Permettre au patient de vivre aussi normalement que possible, en évitant l'isolement scolaire, social et professionnel
- Accompagner les patients pour les actes de la vie sociale et en particulier les relations avec les assurances
- Conseiller et accompagner les parents dans le parcours scolaire
- Accompagner psychologiquement les membres de la famille du sujet décédé

2) Professionnels impliqués

Ce sont les mêmes que ceux indiqués dans la section 4.2 concernant la prise en charge thérapeutique auxquels il faut ajouter les médecins scolaires pour les enfants et les médecins du travail pour les adultes en fonction des situations.

3) Suivi clinique

Lorsque le bilan clinique complet est resté négatif chez le cas index (avec autopsie si décédé) et chez l'apparenté, alors le risque de survenue de mort subite est très faible. Il convient donc d'être rassurant avec les membres de la famille. Il n'est habituellement pas impératif de prévoir de suivi cardiologique spécifique.

Lorsque le bilan clinique/autopsique n'a pas pu être complet chez le cas index, et même si le bilan clinique chez l'apparenté est négatif alors il existe un risque d'apparition ultérieure de maladie cardiaque, notamment dans le cas des cardiomyopathies pour lesquelles l'expression de la maladie peut être retardée (jusqu'à 50-60 ans parfois). Dans cette situation il est utile de préconiser un contrôle cardiologique tous les 3 à 5 ans avec à minima un ECG et une échographie cardiaque.

Il est important de signaler aux membres de la famille que si des symptômes devaient apparaître et en particulier, la survenue de syncope, il faudrait consulter de nouveau rapidement.

Chez les enfants de moins de 15 ans qui n'ont pas pu bénéficier d'un dépistage clinique complet, il est proposé de refaire un bilan clinique minimum avec un électrocardiogramme tous les 3 à 4 ans jusqu'à ce que le bilan complet puisse être réalisé.

Lorsqu'une pathologie a pu être identifiée, le suivi devra être réalisé suivant les recommandations propres à cette pathologie.

Annexe 1 - Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Vincent PROBST, Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest l'institut thorax, CHU de Nantes, Nantes cedex 01

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteur

Pr Vincent PROBST, cardiologie, Nantes

Correcteurs

Antoine Leenhardt, Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de Paris, APHP hôpital Bichat, Paris

Philippe Chevalier, Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares du Sud Est, CHU de Lyon, Lyon

Philippe Charron, Centre de référence pour les Cardiomyopathies et Troubles du rythme héréditaires ou rares de Paris, APHP, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Philippe Maury, Centre de compétence des maladies rythmiques héréditaires de Toulouse, CHU de Toulouse, Toulouse

Frédéric Sacher, Centre de référence des maladies rythmiques héréditaires, institut Lyric, CHU de Bordeaux, Bordeaux

Philippe Mabo, Centre de compétence des maladies rythmiques héréditaires, CHU de Rennes, Rennes

Didier Klug, Centre de compétence des maladies rythmiques héréditaires, CHU de Lille, Lille

Claire Toquet, Service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Nantes, Nantes.

Eloi Marijon, Service de cardiologie de l'hôpital Européen Georges Pompidou, APHP, Paris

Renaud Clément, Service de médecine légale, CHU de Nantes, Nantes

Pascale Richard, Centre de génétique moléculaire et chromosomique, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP

Véronique Fressart, Centre de génétique moléculaire et chromosomique, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP

Florence Kyndt, Unité Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291, l'institut du thorax, Nantes

Angélique Rouyer, médecin généraliste, Geneston

Mme Marie-Lise Babonneau, Psychologue filière Cardiogen, Paris

Mme Claire-Cécile Michon, Psychologue filière Cardiogen, Paris

AMRYC, Association Française des Maladies Héréditaires du Rythme Cardiaque

Association de patients Les maux du cœur

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du centre de référence.

Annexe 2 - Coordonnées du centre de référence, des centres de compétences et de l'association de patients

Centres de référence

Ile de France

Paris, Centre de référence cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares (site coordinateur)

- Pr Charron
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
47-83 boulevard de l'hôpital
75013 Paris
01 42 16 30 01

Paris, Centre de référence cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares (sites constitutifs)

- Pr Leenhardt
GH Bichat - Claude Bernard
CHU Paris Nord Val de Seine
46 rue Henri Huchard
75018 Paris
01 40 25 77 92
- Pr Bonnet
Hôpital Necker enfants malades
149 rue de Sèvres
75015 Paris
01 44 49 43 67
- Pr Hagège
Hôpital européen Georges Pompidou
20 rue Leblanc
75015 Paris
01 56 09 37 13
- Pr Thibaud Damy
Hôpital Henri Mondor Service cardiologie
1 rue Gustave Eiffel
94010 Créteil 01 49 81 22 53
- Pr Mansencal
Hôpital Ambroise Paré
CHU Paris IDF Ouest - Service de cardiologie
9 avenue Charles-de-Gaulle
92100 Boulogne Billancourt

Pays de la Loire

Nantes, Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest (Site coordinateur)

- Pr Probst
CHU de Nantes - hôpital Nord Laënnec
Bd Jacques-Monod
44093 Nantes Cedex 1
02 40 16 57 14

Nouvelle Aquitaine

Bordeaux, Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest (Site constitutif)

- Pr Sacher
CHU de Bordeaux - hôpital Haut-Lévêque
Avenue de Magellan
33604 Pessac
05 57 65 63 56

Rhône-Alpes Auvergne

Lyon, Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares du Sud/Sud-Est

- Pr Chevalier
Hospices Civils de Lyon - Groupement Hospitalier EST
59, Boulevard Pinel
69677 Bron - Lyon
04 72 35 76 89

Centres de compétence troubles du rythme héréditaires

Bourgogne Franche Comté

Dijon

- Pr Laurent
Centre de compétence troubles du rythme et cardiomyopathies
CHU Bocage
2 Bd Mal de-Lattre-de-Tassigny
21033 Dijon
03 80 29 33 13

Bretagne

Brest

- Pr Mansourati
Centre de compétence troubles du rythme et cardiomyopathies

CHU de Brest - hôpital de la Cavale Blanche
Département de cardiologie
29609 Brest Cedex
02 98 34 73 73

Rennes

- Pr Mabo
Centre de compétence troubles du rythme
CHU de Rennes - Pontchaillou
2 Rue Henri Le Guilloux
35000 Rennes
02 99 28 71 74
- Pr Donal
Centre de compétence cardiomyopathies
CHU de Rennes - Pontchaillou
2 Rue Henri Le Guilloux
35000 Rennes
02 99 28 37 55

Centre Val de Loire

Tours

- Pr Babuty
Centre de compétence troubles du rythme
CHU Trousseau
Avenue de la république
37044 Tours Cedex
02 47 47 46 50
- Pr Fauchier
Centre de compétence cardiomyopathies
CHU Trousseau
Avenue de la république
37044 Tours Cedex
02 47 47 46 50

Grand Est

Nancy

- Pr Sadoul
Centre de compétence cardiomyopathies et troubles du rythme
CHU de Nancy - Hôpital de Brabois
Allée au Morvan
54500 Vandoeuvre des Nancy
03 83 15 49 29

Reims

- Dr Lesaffre
Centre de compétence cardiomyopathies et troubles du rythme
CHU de Reims
45 rue Cognacq-Jay
51092 Reims Cedex
03 26 78 90 03

Strasbourg

- Pr Jesel-Morel
Centre de compétence troubles du rythme
CHRU de Strasbourg-Nouvel Hôpital Civil
1 place de l'Hôpital
67091 Strasbourg
03 69 55 05 80

- Dr Schaeffer
Centre de compétence cardiomyopathies et troubles du rythme
CHRU de Strasbourg-Hôpital Hautepierre
Service génétique médicale
avenue molière
67098 Strasbourg cedex
03 88 12 81 20

Hauts de France

Amiens

- Dr Kubala
Centre de compétence cardiomyopathie et troubles du rythme
CHU d'Amiens - hôpital Sud
Avenue René Laennec
80054 Amiens Cedex 01
03 22 08 72 30

Lille

- Pr Klug
Centre de compétence troubles du rythme
CHU de Lille - hôpital cardiologique
Boulevard du Pr Jules Leclercq
59037 Lille Cedex
03 20 44 50 38

- Dr De Groot
Centre de compétence cardiomyopathies
CHU de Lille - Institut Coeur Poumon
Service cardiologie
Boulevard du Pr Jules Leclercq

59037 LILLE Cedex
03 20 44 57 21

Normandie

Caen

- Dr Gérard
Centre de compétence cardiomyopathies et troubles du rythme
CHU de Caen - Hôpital Clemenceau
Avenue Clemenceau
14033 Caen Cedex 9
02 31 27 25 69

Rouen

- Pr Anselme
Centre de compétence troubles du rythme et cardiomyopathies
CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicole
1 rue de Germont
76031 Rouen Cedex
02 32 88 81 11

Nouvelle Aquitaine

Bordeaux

- Dr Patricia Réant
Centre de compétence cardiomyopathies
CHU de Bordeaux - hôpital Haut Leveque
Service cardiologie
1 Avenue de Magellan
33604 PESSAC - BORDEAUX Cedex
05 57 65 64 30

La Rochelle

- Dr Al Arnaout
Centre de compétence troubles du rythme
CH de La Rochelle - service cardiologie
Rue du docteur Schweitzer
17019 La Rochelle Cedex 1
05 46 45 66 41

Pau

- Dr Gaillard
Centre de compétence troubles du rythme
CH de Pau
4 boulevard Hauterive, BP1156
64046 Pau Université Cedex
05 59 92 48 83

Poitiers

- Dr Garcia
Centre de compétence troubles du rythme
CHU de Poitiers
2 rue de la Milétrie, CS 90577
86000 Poitiers
05 49 44 37 29

Occitanie

Montpellier

- Pr Pasquié
Centre de compétence troubles du rythme
CHU de Montpellier - Hôpital Arnaud-de-Villeneuve
371 avenue Giraud
34295 Montpellier Cedex 5
04 67 33 61 87
- Pr Roubille
Centre de compétence cardiomyopathies et troubles du rythme
Hôpital Arnaud de Villeneuve
Service cardiologie
371 avenue doyen Gaston Giraud
34295 Montpellier Cedex 5
04 67 33 61 85

Nîmes

- Dr Winum
Centre de compétence troubles du rythme
CHU de Nîmes Caremeau
Place du Professeur Robert Debré
30900 Nimes
04 66 68 31 15

Toulouse

- Pr Maury
Centre de compétence troubles du rythme
CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil
1 avenue du professeur Jean-Poulhès
TSA 50032
31059 Toulouse Cedex 9
05 61 32 33 16

Pays de la Loire

Angers

- Dr Dupuis
Centre de compétence troubles du rythme
CHU d'Angers
4 rue Larrey
49 933 Angers
02 41 35 45 47

Nantes

- Pr Trochu
Centre de compétence cardiomyopathies
l'institut du thorax, CHU de Nantes
Hôpital Laennec - Clinique cardiologique et des maladies vasculaires
Boulevard Jacques Monod
44093 NANTES Cedex 1
02 40 16 57 14

Provence-Alpes-Côte d'azur

Marseille

- Pr Deharo
Centre de compétence troubles du rythme
Assistance publique - hôpitaux de Marseille - Hôpital de la Timone - adultes
264 rue Saint-Pierre
13385 Marseille 5 Cedex 05
04 91 38 60 93
- Pr Habib
Centre de compétence cardiomyopathies
Assistance publique - hôpitaux de Marseille - Hôpital de la Timone
Service cardiologie
264 rue Saint Pierre
13385 MARSEILLE Cedex 5
04 91 38 75 88

Nice

- Dr Théodore
Centre de compétence trouble du rythme
Hôpital Pasteur
BP 1069
06002 Nice Cedex
04 92 03 77 33
- Dr Bertora
Centre de compétence cardiomyopathies
Hôpital Pasteur
Service cardiologie
30 voie romaine

06200 Nice
04 92 03 77 33

Rhône-Alpes-Auvergne

Clermont-Ferrand

- Pr Eschalièr
Centre de compétence troubles du rythme
CHU de Clermont Ferrand-Hôpital Gabriel Montpied
Rue Montalembert, BP 69
63003 Clermont-Ferrand cedex 1
04 73 75 14 12

Grenoble

- Dr Defaye
Centre de compétence troubles du rythme
CHU de Grenoble-Alpes
CS 217
38043 Grenoble Cedex 9
04 76 76 54 37
- Pr Barone-Rochette
Centre de compétence cardiomyopathies
CHU de Grenoble-Alpes
Hôpital Michailon
Service cardiologie
CS 10217
38043 Grenoble Cedex 9
04 76 76 51 72

Lyon

- Pr Delaye
Centre de compétence cardiomyopathies
HCL, Hôpital Est
Service de cardiologie
28 avenue du doyen Lépine
69394 LYON Cedex 3
04 72 35 76 89

Saint-Etienne

- Pr Da Costa
Centre de compétence troubles du rythme et cardiomyopathies
CHU de St-Etienne - Hôpital Nord
Service cardiologie
rue Albert Raymond
42055 Saint Etienne Cedex 2
04 77 82 86 79

DOM-TOM

Guadeloupe-Pointe à Pitre

- Dr Larifla
Centre de compétence cardiomyopathies
CHU Pointe à Pitre
Route de Chauvel - BP 465
97159 Pointe à Pitre
05 90 89 14 20

Réunion-Saint-Pierre de la Réunion

- Dr Geoffroy
Centre de compétence cardiomyopathies et troubles du rythme
CHR de la Réunion - groupe hospitalier Sud Réunion
BP 350
97448 Saint-Pierre de la Réunion
02 62 35 91 53

Références bibliographiques

1. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, *et al.* ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:e247-346.
2. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res* 2001;**50**:290–300.
3. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* 2010;**81**:1479–87.
4. Girotra S, Diepen S van, Nallamothu BK, Carrel M, Vellano K, Anderson ML, *et al.* Regional Variation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Survival in the United States. *Circulation* 2016;**133**:2159–68.
5. Behr E, Wood DA, Wright M, Syrris P, Sheppard MN, Casey A, *et al.* Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet Lond Engl* 2003;**362**:1457–9.
6. Tan HL, Hofman N, Langen IM van, Wal AC van der, Wilde AA. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation* 2005;**112**:207–13.
7. Quenin P, Kyndt F, Mabo P, Mansourati J, Babuty D, Thollet A, *et al.* Clinical Yield of Familial Screening After Sudden Death in Young Subjects: The French Experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;**10**.
8. Etienne P, Huchet F, Gaborit N, Barc J, Thollet A, Kyndt F, *et al.* Mental stress test: a rapid, simple, and efficient test to unmask long QT syndrome. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2018;**20**:2014–20.
9. Bjune T, Risgaard B, Kruckow L, Glinge C, Ingemann-Hansen O, Leth PM, *et al.* Post-mortem toxicology in young sudden cardiac death victims: a nationwide cohort study. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2018;**20**:614–21.
10. Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, Amati G d', Gouveia RH de, *et al.* Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch Int J Pathol* 2017;**471**:691–705.
11. Stiles MK, Wilde AAM, Abrams DJ, Ackerman MJ, Albert CM, Behr ER, *et al.* 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *Heart Rhythm* 2021;**18**:e1–50.
12. Authors/Task Force Members, Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European

Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol* 2015;

13. Marey I, Fressart V, Rambaud C, Fornes P, Martin L, Grotto S, *et al.* Clinical impact of post-mortem genetic testing in cardiac death and cardiomyopathy. *Open Med* 2020;**15**:435–46.

14. Ingles J, Spinks C, Yeates L, McGeechan K, Kasparian N, Semsarian C. Posttraumatic Stress and Prolonged Grief After the Sudden Cardiac Death of a Young Relative. *JAMA Intern Med* 2016;**176**:402–5.

15. McDonald K, Sharpe L, Yeates L, Semsarian C, Ingles J. Needs analysis of parents following sudden cardiac death in the young. *Open Heart* 2020;**7**:e001120.