



cardiogen

filière nationale de santé
maladies cardiaques héréditaires ou rares



*CONSENSUS D'EXPERTS SUR
LES MALADIES CARDIAQUES HEREDITAIRES OU RARES*

Prise en charge d'une mort subite du sujet jeune

*Document rédigé par la
Filière Nationale de Santé Maladies Rares CARDIOGEN*



1. Introduction

Le décès soudain d'une personne jeune 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 ?* ».

1.1 Définition de la mort subite 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**.

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.

1.2 Épidémiologie

Les taux d'incidence globale des morts subites varient, en partie à cause des différences dans la définition des morts subites cardiaques (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 selon 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.

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, même si la coronaropathie, les anomalies des artères coronaires, la dissection aortique, les cardiopathies congénitales et la myocardite sont également des causes souvent retrouvées. À partir de l'âge de 35 ans, la coronaropathie devient la cause la plus fréquente de MSC.

2. Diagnostic d'une mort subite

L'objectif est de rechercher les arguments cliniques, paracliniques et familiaux permettant d'établir un diagnostic en cas de mort subite inexpliquée afin de pouvoir l'annoncer au patient (si celui-ci a pu être récupéré de la mort subite) et son entourage, avec les conséquences que cela implique.

Il s'agira alors de proposer au patient une **prise en charge médicale et psychologique adaptée** pour **accompagner le patient et son entourage**, **organiser la prise en charge familiale**, **réaliser les analyses génétiques**, et **informer le patient et sa famille** des résultats des analyses cliniques et génétiques.

2.1 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 inexpliquée. 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 examens** 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.

2.2 Population nécessitant une évaluation de la cause de la mort subite

Une analyse génétique de l'ADN du sujet décédé associée à une évaluation clinique des parents au premier degré du sujet décédé permet d'**identifier rétrospectivement la cause du décès dans 20 à 40% des cas** de mort subite survenue avant l'âge de 40-45 ans. 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**. Elle permettra la mise en place de mesures de prévention dans la famille pour **limiter le risque de survenue d'autres décès**.

Cela nécessite une approche active pour les informer et proposer une évaluation clinique et un test génétique si celui-ci est réalisable. Cette prise en charge est idéalement réalisée par une équipe multidisciplinaire dans un Centre de Référence ou de Compétence.

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** sans explication évidente à la mort subite sur l'anamnèse.

3. Diagnostic en cas de mort subite récupérée

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

Le bilan paraclinique comprendra les **analyses sanguines de routine**, la **toxicologie**, l'**ECG** incluant les dérivations précordiales hautes, la **surveillance continue de l'ECG** au minimum sur 24h, 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^e minute 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 favorisées par les drogues utilisées lors de la réanimation 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. 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, si l'on retrouve des extrasystoles ventriculaires (ESV) provenant du Purkinje qui pourront être ablatées pendant la procédure, ou pour éliminer et traiter une préexcitation 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 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 mais sa rentabilité est faible et son interprétation souvent complexe.

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.**

4. 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.

4.1 Bilan chez le sujet jeune 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. 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 prélèvement d'un échantillon pour la **toxicologie** est recommandé dans tous les cas de mort subite.

Lors de l'autopsie de patients décédés de mort subite, le matériel nécessaire aux tests d'ADN **doit être prélevé systématiquement**.

L'utilisation de ces échantillons pour faire les analyses génétiques nécessite le **consentement d'un membre de la famille**, sauf si l'analyse génétique est demandée sur réquisition judiciaire ; dans ce cas les résultats ne peuvent être transmis à la famille qu'après que celle-ci ait donné son consentement.

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.

L'autopsie médico-légale ou scientifique doit être pratiquée par une équipe médicale expérimentée ayant une connaissance approfondie de la pathologie cardiaque. Les causes non cardiaques doivent être recherchées, notamment toxicologiques, cependant si des substances sont mises en évidence cela n'exclut pas une cause d'origine cardiaque ou une participation au décès. La cause du décès doit être discutée lors d'une réunion multidisciplinaire incluant anatomo-pathologiste, médecin légiste, cardiologue et généticien clinique.

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. 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 ne sont pas recommandés pour le conseil génétique aux patients en raison des risques d'erreurs d'interprétation de variants de signification incertaine.

4.2 Bilan chez les apparentés du sujet jeune décédé

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 seront invités à participer au dépistage familial. Si l'un des parents au premier degré n'est pas disponible, les apparentés au second degré sont invités. 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.**

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, 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^e 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 ; mort subite survenant au cours d'un épisode fébrile, durant le sommeil, pendant une activité physique, au repos...

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**.

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.

5. Diagnostic génétique

5.1 Bilan chez le sujet récupéré ou décédé d'une mort subite inexplicée

Le bilan initial peut permettre d'identifier une pathologie spécifique. Dans ce cas, **l'analyse génétique sera orientée en fonction de la pathologie identifiée.**

Si le bilan clinique (ou l'autopsie lorsque la mort subite n'est pas récupérée) 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). 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 disponible sur le site Cardiogen** (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.

5.2 Bilan chez les apparentés du sujet décédé

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. **Il ne faut pas faire de screening génétique chez une personne non symptomatique, puisqu'un screening négatif n'exclut pas une possible maladie cardiaque à venir ni un risque de mort subite.**

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.

6. Annonce du diagnostic et conseil génétique

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** ; ces variants **ne pourront pas être utilisés 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 qu'il serait à risque de mort subite.

7. Prise en charge thérapeutique et suivi

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 et le suivi seront adaptés à la pathologie identifiée et suivront 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).

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 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 a 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.

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.

Discuter de la prise en charge psychologique avec les familles peut aider à franchir ce cap et permettre de mettre en place ce soutien.

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 National de Ressources Psychologiques mis en place par la filière CARDIOGEN est joignable 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 National de Ressources Psychologiques a mis en place un **réseau national des psychologues formés aux maladies rythmiques héréditaires et à gestion à l'accompagnement de la mort subite** ; réseau vers lequel les psychologues coordinatrices peuvent orienter les patients et familles concernées.

8. Coordonnées utiles

- Le site internet de la Filière Cardiogen www.filiere-cardiogen.fr : il comporte diverses informations ou documents, dont les coordonnées des centres experts en France
- Le Centre de Ressources Psychologiques : vous pouvez contacter une psychologue de la Filière Cardiogen pour toutes questions sur l'accompagnement psychologique ou conseils d'orientation par mail à « psy.cardiogen.psl@aphp.fr ».
- Les sites des associations de patients / [Les Maux du Cœur](#)
 - Page Facebook : https://www.facebook.com/AssoMauxduCoeur/?locale=fr_FR

9. Les principales références

Ce consensus d'expert est basé sur le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) « Prise en charge d'une mort subite du sujet jeune » :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/pnds_mort_subite_du_sujet_jeune.vf.pdf

10. Rédacteurs & relecteurs

- Rédacteur : Vincent PROBST (Nantes)
- Relecteurs : Marie-Lise BABONNEAU (Paris), Patricia RÉANT (Bordeaux), Jean-Luc PASQUIÉ (Montpellier), Pascale RICHARD (Paris)

Date de diffusion : Novembre 2024

La Filière Nationale de Santé Maladies Rares CARDIOGEN regroupe tous les acteurs de la prise en charge des maladies cardiaques héréditaires ou rares.

Ces missions sont :



Améliorer la prise en charge des patients



Développer la recherche



Développer la formation et l'information

Dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge des patients, la filière a pour objectif, entre autres, de diffuser auprès de la communauté cardiologique les bonnes pratiques de prise en charge des maladies cardiaques héréditaires ou rares, fondées sur les recommandations internationales existantes et sur l'avis d'experts de la filière. C'est pourquoi un programme de documents « consensus d'experts » a été défini au sein de la filière.

Pour plus
d'informations



Coordination Pr. Philippe Charron
CHU Pitié Salpêtrière
47-83 Bd de l'Hôpital,
75013 Paris



01 42 16 12 88



contact@filiere-cardiogen.fr



www.filiere-cardiogen.fr