

Mémoire de Maîtrise en médecine n°4494

# **Evaluation et prise en charge des affections cardiogénétiques à la consultation de cardiologie pédiatrique**

## **Etudiante**

Hélène Voelke

## **Tuteur**

Prof Nicole Sekarski-Hunkeler

Unité de cardiologie pédiatrique, Service de pédiatrie, CHUV

## **Expert**

Dr Jürg Schlaepfer, PD MER  
Service de cardiologie, CHUV

Lausanne, le 14 janvier 2018

## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>2</b>
<b>Revue de littérature</b> .....	<b>3</b>
<b>Evaluation de base</b> .....	<b>3</b>
<b>Canalopathies</b> .....	<b>3</b>
a. LQTS.....	3
b. CPVT.....	4
c. Syndrome de Brugada.....	5
<b>Cardiomyopathies</b> .....	<b>6</b>
a. H(O)CM.....	6
b. ARVC/D.....	6
c. Cardiomyopathie dilatée.....	6
<b>Autopsie et analyse histopathologique</b> .....	<b>7</b>
<b>Analyses génétiques</b> .....	<b>7</b>
<b>Syndrome de la mort subite du nourrisson (SIDS)</b> .....	<b>8</b>
<b>Traitements</b> .....	<b>8</b>
<b>But du travail et méthodologie</b> .....	<b>9</b>
<b>Résultats</b> .....	<b>10</b>
<b>Discussion des résultats</b> .....	<b>12</b>
<b>Aspects cliniques</b> .....	<b>12</b>
<b>Aspects génétiques</b> .....	<b>13</b>
<b>Aspects psychologiques et financiers</b> .....	<b>14</b>
<b>Aspects familiaux</b> .....	<b>15</b>
<b>Prise en charge</b> .....	<b>15</b>
<b>Limitations</b> .....	<b>16</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>17</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>17</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>18</b>
<b>Annexes (résultats)</b> .....	<b>21</b>
<b>Annexe 1 (tous les patients)</b> .....	<b>21</b>
<b>Annexe 2 (patients avec une analyse génétique effectuée)</b> .....	<b>24</b>
<b>Annexe 3 (patients avec une canalopathie)</b> .....	<b>27</b>
<b>Annexe 4 (patients avec une cardiomyopathie)</b> .....	<b>30</b>
<b>Annexe 5 (patients chez qui aucun diagnostic n'a été retenu)</b> .....	<b>33</b>

## Introduction

Actuellement, les progrès de la cardiogénétique dans les anomalies électriques (canalopathies) et structurelles (cardiomyopathies) du cœur font qu'un nombre croissant d'enfants est suivi en cardiologie pédiatrique pour ce type de problèmes. Bien que rares, les cardiopathies héréditaires sont responsables d'un grand nombre de morts subites inexpliquées chez des enfants et des jeunes adultes par ailleurs en bonne santé.

L'incidence des morts cardiaques subites<sup>i</sup> chez les jeunes de <40 ans s'élève à environ 3/100'000 personnes/année aux États-Unis et en Allemagne, et des syndromes arythmiques héréditaires sont maintenant retrouvés dans plus de la moitié des morts subites cardiaques initialement inexpliquées<sup>1</sup>. Parmi ces derniers cas, 70% sont dus à des canalopathies et 30% à des anomalies structurelles du cœur.

Les arythmies cardiaques héréditaires sont dues à deux grandes classes de maladies : les canalopathies et les cardiomyopathies.

Les canalopathies sont des maladies affectant l'activité électrique du cœur de par une dysfonction de l'un des canaux ioniques jouant un rôle dans la dépolarisation et la repolarisation des cardiomyocytes. Le cœur est structurellement normal dans ces atteintes, et de ce fait, les autopsies sont dites « négatives ».

Les principales canalopathies sont : le syndrome du QT-long (LQTS), la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (CPVT), le syndrome de Brugada (BrS) et le syndrome du QT-court (SQTS).

Les cardiomyopathies sont des maladies touchant le muscle cardiaque, qui peuvent être diagnostiquées par imagerie (échocardiographie, IRM) ou parfois à l'autopsie lors des examens macro- et/ou microscopiques, pour autant que des anomalies soient déjà visibles.

Les principales cardiomyopathies chez l'enfant sont : la cardiomyopathie hypertrophique obstructive ou non (H(O)CM), la cardiomyopathie/dysplasie arythmogène du ventricule droit (ARVC/D), ainsi que la cardiomyopathie dilatée.

D'un point de vue génétique, ces maladies se transmettent le plus souvent selon le mode autosomal dominant, avec une pénétrance et une expressivité variable<sup>1</sup>. C'est à ce niveau que réside la principale difficulté diagnostique et thérapeutique : en effet, tous les porteurs d'une même mutation ne vont pas nécessairement développer de symptômes, ou alors le spectre des manifestations sera variable, allant de palpitations à la mort subite comme première manifestation.

Dans les situations de morts subites inexpliquées ou de symptômes cardiaques tels que des palpitations ou des syncopes, il est important de penser aux syndromes arythmiques héréditaires, afin de proposer un screening cardiologique chez les proches, ainsi qu'un conseil génétique si indiqué, le but étant d'identifier les personnes potentiellement à risque, chez qui un traitement préventif approprié pourrait être mis en place.

---

<sup>i</sup> Mort cardiaque subite (SCD) chez le jeune (1-40 ans) : mort survenant chez une personne a priori saine, et ayant été vue dans un état normal dans les 24h précédentes, ou étant décédée <1h00 après le début des symptômes, et chez qui aucune cause n'a pu être mise en évidence à l'autopsie ou dans les autres investigations post-mortem (diagnostic d'exclusion).

## Revue de littérature

### Evaluation de base

L'évaluation de base des proches de victimes de SCD ou de personnes présentant une symptomatologie suspecte consiste en<sup>1</sup> : une anamnèse personnelle et familiale rigoureuse, afin d'établir un arbre généalogique sur 3 générations pour identifier les sujets ayant potentiellement une atteinte cardiaque ; un ECG de repos ; un ECG de stress (ergométrie) ; un Holter (ECG sur 24 heures), et une échocardiographie.

Les manifestations cliniques de ces pathologies ayant un spectre de présentation très variable, il n'est pas toujours possible d'identifier des anomalies sur des examens cliniques de base, et des examens complémentaires pourront être proposés, comme une IRM cardiaque en cas de possible cardiomyopathie, ou des analyses génétiques si une atteinte héréditaire est suspectée.

### Les canalopathies

#### a. LQTS

Le syndrome du QT-long, dont la prévalence est de 1/2500<sup>7</sup>, est la canalopathie qui a été la plus étudiée<sup>2</sup>, et dont la corrélation génotype-phénotype a en partie pu être définie.

Ce syndrome est responsable d'un allongement de la repolarisation cardiaque. Il peut se manifester à l'ECG par un intervalle QTc allongé (>460 msec chez les femmes, et >450 msec chez les hommes) et une modification de la morphologie de l'onde T, ainsi que, cliniquement, par des tachycardies ventriculaires de type torsade de pointe, voire des fibrillations ventriculaires, qui sont généralement responsables du décès. Les caractéristiques cliniques et les modifications ECG varient selon la mutation en cause, et le pronostic peut dépendre de l'acide aminé atteint dans le canal, car les conséquences fonctionnelles seront différentes.

Actuellement, une centaine de mutations ont été identifiées dans 12 gènes différents<sup>9</sup>, avec 75%<sup>7</sup> des LQTS impliquant 3 gènes (KCNQ1, KCNH2, et SCN5A) qui orchestrent de façon critique le potentiel d'action ventriculaire. Ces trois principaux sous-types sont le LQT1, le LQT2, et le LQT3. Toutefois, l'on ne retrouve pas de mutation dans 20 à 25% des LQTS<sup>7</sup>, et il n'est donc pas possible de l'exclure par une analyse génétique négative.

Le diagnostic du LQTS est avant tout clinique<sup>9</sup> et se pose au moyen du score de Schwartz, établi en 1993 et régulièrement remis à jour<sup>25</sup>. Celui-ci prend en compte les caractéristiques ECG et l'histoire personnelle et familiale, afin d'estimer la probabilité diagnostique d'un LQTS. Cependant, l'analyse génétique peut être un atout supplémentaire pour orienter la prise en charge thérapeutique et détecter des porteurs silencieux chez qui ce score n'est pas applicable.

La stratification du risque peut déjà se faire en partie sur les anomalies cliniques, et non uniquement avec la génétique. Par exemple, la durée du QTc en soi est le prédicteur le plus fort (continuum du risque), et le sexe masculin est un facteur de risque dans les LQT3 et chez les enfants avant la puberté, mais un facteur protecteur dans le LQT2<sup>9</sup>.

**Tableau résumant les anomalies ECG des principaux LQTS et les stratégies de prise en charge**

	Anomalies ECG	Recommandations	Traitements
LQT1	- Ondes T larges <sup>9</sup> - QTc allongé - Echec de raccourcissement du QTc lors de l'exercice <sup>9</sup> - QTc anormalement prolongé dans la phase de récupération après un exercice <sup>25</sup> (>LQT2 et LQT3)	Eviter les sports de compétition, et la natation  Eviter les médicaments qui prolongent le QT	1 <sup>ère</sup> ligne : bb 2 <sup>ème</sup> ligne : - ICD - LCSD
LQT2	- Ondes T de faible amplitude avec un notching <sup>9</sup> - QTc allongé - Raccourcissement du QTc normal à l'exercice <sup>9</sup>	Eviter les alarmes et les bruits pouvant provoquer des sursauts, surtout pendant le sommeil ou le repos  Eviter les médicaments qui prolongent le QT	- Les bb et la LCSD semblent moins efficaces que dans le LQT1. Chez les patients à haut risque l'ICD devrait rapidement être envisagé. - Maintenir un taux de potassium extracellulaire à >4mEq/L <sup>12</sup> (car canal atteint sensible au taux de potassium extracellulaire).
LQT3	- Segment ST isoélectrique long <sup>9</sup> - QTc allongé - Changement du QTc à l'exercice supranormal <sup>9</sup>	Eviter les médicaments qui prolongent le QT	- Les bb sont moins efficaces que dans le LQT1. À associer avec de la méxiletine ou du flecaïnide (bloqueurs des canaux sodiques). Attention, l'efficacité dépend du type de mutation.

Remarque : des porteurs sains asymptomatiques peuvent avoir un ECG de repos normal, ce qui est peu probable chez les personnes symptomatiques.

bb = bêta-bloquants ; 2<sup>ème</sup> ligne = persistance des symptômes sous bb ; ICD = cardio-défibrillateur implantable ; LCSD = dénervation sympathique cervico-thoracique gauche

À noter que les anomalies ECG mentionnées dans le tableau ci-dessus sont les plus fréquentes, mais qu'il est possible que des membres d'une même famille présentent des ECG différents malgré une même mutation<sup>25</sup>.

Remarque : face à un QTc allongé, il est toujours important d'exclure d'abord une cause autre qu'héréditaire, comme par exemple des médicaments allongeant le QT, ou des troubles électrolytiques ou endocriniens (hypocalcémie, hypothyroïdie).

## b. CPVT

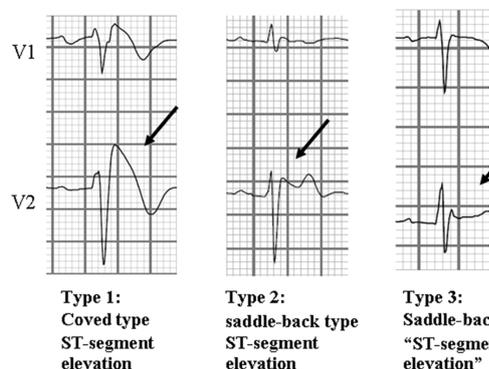
La tachycardie ventriculaire catécholaminergique polymorphe (CPVT) est l'une des canalopathies parmi les plus létales, atteignant 30% de morts cardiaques subites avant 40 ans si un traitement n'est pas instauré<sup>19</sup>. Elle se manifeste par une syncope durant l'effort physique, la natation, un stress psychologique, suite à un bruit soudain, ou suite à des médicaments qui retardent la repolarisation<sup>1</sup>. Les patients présentent, en plus de la tachycardie ventriculaire, des tachycardies supra-ventriculaires ou des

fibrillations auriculaires paroxystiques<sup>19</sup>. La CPVT se manifeste généralement par un ECG de repos normal avec parfois des bradycardies ou des ondes U<sup>3</sup>, c'est pourquoi il est nécessaire de réaliser un ECG de stress pour voir les anomalies. Dans 60% des cas, il s'agit d'une mutation qui touche le gène RYR2 (qui code pour des protéines du réticulum sarcoplasmique), ce qui induit une perturbation de l'homéostasie calcique, retardant ainsi la dépolarisation.

### c. Syndrome de Brugada

La prévalence du Syndrome de Brugada est estimée à 5/10'000 personnes<sup>10</sup> et touche surtout les jeunes hommes, avec une manifestation arythmogène qui n'apparaît souvent que vers 40 ans<sup>10</sup>. Les manifestations sont des épisodes de tachycardie ventriculaire polymorphe qui augmentent le risque de mort subite et qui apparaissent souvent durant le sommeil.

Au niveau des caractéristiques ECG, on remarque un sus-décalage du segment ST dans les précordiales droites (V1-V3), des anomalies de l'onde T, ainsi que parfois un aspect de bloc de branche droit. En réalité, il existe 3 types de repolarisations<sup>ii</sup> faisant suspecter ce syndrome, mais seul le type 1 correspond au syndrome de Brugada (segment ST oblique descendant avec une onde T négative), les types 2 et 3 n'étant que suggestifs d'un Brugada sous-jacent (table 1).



**Table 1 :** Anomalies ECG faisant suspecter un syndrome de Brugada.

Tiré de : Mizusawa Y ; Wilde A A.M. : *Arrhythmogenic disorders of genetic origin : Brugada Syndrome*, Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology. 2012 ; 5 : 606-616

Il faut rester attentif au fait que ce syndrome n'est pas toujours visible sur l'ECG de repos (d'où la difficulté d'estimer sa prévalence réelle), mais qu'il peut être révélé par des bloqueurs des canaux sodiques, un état fébrile, des médicaments/drogues (alcool, cocaïne), ou encore des agents vagotoniques.

Il est également important d'exclure toute autre cause aux anomalies ECG (troubles électrolytiques, embolie pulmonaire, ou encore infarctus du myocarde).

Au niveau génétique, il s'agit d'une canalopathie sodique due le plus souvent à une atteinte du gène SCN5A (retrouvée dans 18 à 30% des cas<sup>10</sup>), comme dans le LQT3, sauf qu'il s'agit ici d'une mutation perte de fonction (canal sodique plus rapidement inactivé). Même si actuellement la relation génotype-phénotype n'est que peu comprise, l'analyse génétique est quand même recommandée, afin de confirmer le diagnostic clinique et de repérer les proches potentiellement à risque.

Actuellement, le seul traitement qui a été démontré comme étant efficace est l'implantation d'un cardio-défibrillateur<sup>10</sup>, car il n'existe pas de traitement médicamenteux efficace à lui seul<sup>15</sup>. Les médicaments induisant des syndromes de Brugada sont à proscrire et la fièvre doit également être traitée rapidement.

<sup>ii</sup> Tiré de : Goy JJ, Christeler P, Schläpfer J, Stauffer JC : *ECG*, 2008, Goyman.com

## Les cardiomyopathies

Les cardiomyopathies primaires, bien que rares, sont souvent retrouvées dans les insuffisances cardiaques et les indications à des transplantations chez les enfants. Selon le registre pédiatrique des cardiomyopathies (PCMR), l'incidence des cardiomyopathies primaires atteindrait 1.3/100'000 enfants de moins de 18 ans aux Etats-Unis<sup>23</sup>, la plupart étant de phénotype hypertrophique ou dilaté.

Les cardiomyopathies sont des atteintes du muscle cardiaque. La modification de certaines protéines structurales peut être responsable d'arythmies, et donc de morts subites. Les événements arythmiques surviennent tôt dans l'histoire naturelle des cardiomyopathies arythmogènes, souvent avant que les remodelages structuraux ne soient visibles<sup>16</sup>, ce qui les rend parfois difficiles à distinguer des canalopathies.

### a. H(O)CM

L'hypertrophie du ventricule gauche obstructive ou non touche 1/500 personnes<sup>3</sup>. C'est la cause la plus commune des morts cardiaques soudaines précoces, surtout chez les jeunes athlètes<sup>3</sup>. Morphologiquement, on observe une hypertrophie asymétrique du cœur gauche qui peut donner lieu à une insuffisance cardiaque globale, des arythmies, voire des morts subites. Plus de 24 gènes sont impliqués, codant essentiellement pour les sarcomères, les protéines métaboliques régulatrices, et la gestion du calcium. Cependant l'on ne retrouve une mutation que dans 38% des H(O)CM<sup>3</sup>.

### b. ARVC/D

Il s'agit d'une pathologie où il y a un remplacement fibro-graisseux du ventricule droit engendrant des anomalies structurales, mais aussi fonctionnelles du myocarde. Le ventricule gauche peut également être atteint dans certains cas.

Elle se manifeste généralement avant 40 ans et, comme les autres cardiopathies héréditaires, par un spectre de manifestations larges et aspécifiques. La dysplasie arythmogène est responsable de 17% des morts subites chez les jeunes entre 20 et 40 ans<sup>11</sup>. À noter cependant que les arythmies ne sont pas toujours présentes.

Le diagnostic de la dysplasie arythmogène se pose selon la présence de critères majeurs et mineurs prenant en compte les anomalies fonctionnelles et structurales (échocardiographie, IRM, ou angiographie), les caractéristiques du tissu cardiaque, les anomalies électriques, ainsi que l'histoire familiale<sup>26</sup>.

D'un point de vue génétique, la majorité des mutations touche l'expression des protéines impliquées dans la jonction intercellulaire. Sept loci ont été identifiés dans les formes autosomiques dominantes, avec notamment le gène RYR2, également impliqué dans la CPVT. Actuellement, le but reste d'identifier d'autres gènes impliqués, et surtout d'essayer d'établir une certaine corrélation génotype-phénotype pour mieux estimer le pronostic des porteurs de certaines mutations.

### c. Cardiomyopathie dilatée

La cardiomyopathie dilatée (CD) est caractérisée par une dilatation anormale des ventricules causant une dysfonction systolique du myocarde se manifestant principalement par une insuffisance cardiaque, mais également parfois par des troubles du rythme et des morts subites.

Le diagnostic de la CD est basé sur la présence d'une dilatation du ventricule gauche et d'une diminution de la fonction systolique avec une FEVG de <45-50%.

La CD n'est familiale que dans 5% des cas, et dans 66% des cas idiopathique (selon la PCMR), le reste des CD s'inscrivant dans des maladies multisystémiques (maladie du métabolisme, neuro-musculaire, syndromes malformatifs).

Au niveau génétique, 26 gènes ont été identifiés, codant principalement pour des composants structurels. Actuellement, le gène TTN, qui code pour la titine, une protéine, semble être impliqué dans 25% des cas familiaux<sup>23</sup>.

## **Autopsie et analyse histopathologique**

Le but premier de l'autopsie est de confirmer le caractère inexplicé du décès en excluant toute autre cause potentielle, comme une intoxication ou une atteinte structurelle cardiaque. Une analyse fiable du tissu cardiaque, tant macroscopique que microscopique, est donc un point clé dans l'évaluation post-mortem des SCD. En effet, le résultat de l'analyse sera le point d'ancrage pour l'évaluation de l'entourage si une cause héréditaire est suspectée.

Il existe plusieurs problèmes concernant l'analyse histopathologique cardiaque : d'une part elle n'est pas systématiquement réalisée dans tous les pays, ou alors de façon non protocolée, et d'autre part elle peut être mal interprétée ou incomplète si le pathologue n'a qu'une expérience limitée dans le domaine des SCD, ou un temps réduit pour la réaliser.

En effet, une étude menée au Royaume-Uni entre 2007 et 2009 a montré qu'il pouvait y avoir jusqu'à 40% de différence entre l'analyse histopathologique cardiaque de pathologues généraux et celle de pathologues experts en cardiologie<sup>18</sup>. Cette différence souligne donc l'importance d'un avis spécialisé en pathologie cardiaque.

Par ailleurs le coût des analyses génétiques post-mortem n'est pas pris en charge pas l'assurance du décédé en Suisse.

## **Analyses génétiques**

Les récentes avancées en génétique permettent d'analyser de plus en plus de gènes, à des coûts moindres et dans un laps de temps relativement rapide. Les analyses génétiques sont donc devenues plus accessibles dans la pratique clinique de tous les jours.

Dans le cadre des cardiopathies héréditaires, les analyses génétiques viennent compléter (et non remplacer !) l'évaluation clinique de base, afin de renforcer le diagnostic et de guider la prise en charge, ainsi que l'évaluation des proches.

En effet, la connaissance de l'effet fonctionnel d'une mutation et de sa localisation permet parfois de stratifier le risque d'événements cardiaques et d'avoir une idée du pronostic<sup>12</sup>. De plus, si l'on retrouve une mutation chez le probant, il pourra être proposé de réaliser une analyse ciblée chez les proches pour identifier les porteurs symptomatiques ou non.

Cependant les analyses étant de plus en plus performantes, on retrouve également un grand nombre de variants dont la contribution pathogénique n'est pas connue ; ce sont des VUS (variants of unknown significance). C'est pourquoi une consultation multidisciplinaire incluant les cliniciens et les généticiens est primordiale.

## Syndrome de la mort subite du nourrisson (SIDS)

Le SIDS fait référence au décès subit d'un enfant de <1 an sans explication apparente. Bien que plusieurs facteurs de risque aient été identifiés, la cause exacte des SIDS demeure inconnue.

Actuellement les guidelines recommandent que lorsque l'autopsie post-mortem est négative (pas d'anomalie structurelle retrouvée au niveau cardiaque et toxicologie négative), une évaluation cardiologique soit proposée aux proches du premier degré<sup>20</sup>. Les guidelines internationaux recommandent également d'effectuer une autopsie moléculaire incluant les gènes principaux impliqués dans les troubles du rythme (KCNQ1, KCNH2, SCN5A, et RYR2).

Il est considéré que seulement 10 à 15% des SIDS sont dus à des canalopathies, dont principalement les LQTS et les CPVT<sup>20</sup>. Cependant les études ayant publié ces résultats n'ont analysé que les gènes principaux, ce qui suggère que ce chiffre pourrait être légèrement sous-estimé.

Concernant les mutations dans les gènes des protéines de structure, il a été montré en 2009 que 5-10%<sup>20</sup> des SIDS sont des porteurs de variants potentiellement pathogéniques, mais avec un cœur sain. Il se peut que la perturbation de l'activité des sarcomères (anomalie fonctionnelle et non structurelle à ce stade) interfère avec l'homéostasie calcique et engendre des arythmies.

En résumé, lors d'analyses moléculaires chez des victimes de SIDS, de nombreux variants sont retrouvés dans les gènes impliqués dans les cardiomyopathies et les canalopathies, mais leur rôle pathogénique reste incertain de par le manque d'études.

## Traitements

Le traitement des canalopathies et cardiomyopathies héréditaires est basé sur la stratification du risque d'arythmie et de mort subite, et est instauré selon les guidelines des sociétés savantes<sup>8, 28</sup>. Ce risque dépend de la symptomatologie, de l'anamnèse familiale, des examens paracliniques et des résultats des analyses génétiques (si effectuées). La prise en charge se base sur des modifications des modes de vie afin d'éviter certains *triggers*, sur un traitement médicamenteux et sur l'implantation d'un défibrillateur.

L'adaptation du mode vie concerne d'une part l'activité sportive pour laquelle des guidelines sont publiés<sup>27</sup>, d'autre part l'évitement de certains médicaments qui augmentent le potentiel d'arythmies et l'administration rapide de fébrifuges (syndrome de Brugada).

Selon la pathologie sous-jacente un traitement médicamenteux pourra être proposé, qui comprend essentiellement les bêta-bloquants, mais également des bloqueurs de canaux sodiques comme le flécaïnide. Des recommandations du groupe d'expert sont publiées pour les adultes et les enfants<sup>8</sup>. Dans les cas de risque très élevé ou de mauvaise réponse aux agents pharmacologiques, un défibrillateur pourra être posé afin de prévenir tout épisode de mort subite<sup>8</sup>.

La dénervation sympathique cervico-thoracique gauche (LCSD) peut également être intéressante dans les cas où l'arythmie est engendrée par une stimulation adrénergique (sympathique); elle n'est donc pas applicable à toutes les cardiopathies héréditaires. Elle n'est que très rarement effectuée chez l'enfant.

Enfin, concernant la transplantation, elle reste parfois la seule solution dans des cardiomyopathies sévères, où une action pharmacologique reste insuffisante.

## **But du travail**

Le but du travail est d'évaluer les différents éléments anamnestiques et cliniques, ainsi que les examens para-cliniques auxquels la consultation de cardiogénétique du CHUV a recours pour l'évaluation, le diagnostic et le suivi d'enfants chez qui l'on suspecte une maladie cardiaque héréditaire non syndromique, puis d'effectuer une comparaison avec la littérature.

## **Méthodologie**

Il s'agit d'une étude rétrospective qui regroupe dans une base de données tous les enfants (0-18 ans) ayant bénéficié d'une première consultation et d'un suivi cardiogénétique au CHUV entre janvier 2008 et décembre 2015.

Critères d'inclusion :

- Enfant de  $\leq 18$  ans
- Vu en consultation de cardiogénétique ou par un cardiopédiatre au CHUV
- Avec cardiopathie familiale : QT long, Brugada, CPVT, CM(O)H, CMD, ARVD
- Ou avec suspicion de cardiopathie héréditaire
- Autrement en bonne santé

Critères d'exclusion :

- Patient avec une cardiopathie syndromique
- Patient suivi exclusivement à l'extérieur du CHUV
- Patient avec SQTS
- Patient avec une non compaction du ventricule gauche

Création d'une base de données à partir des bases de données d'échocardiographie pédiatrique (cas déjà sélectionnés) et de cardiogénétique, avec comme but de répertorier tous les dossiers correspondant aux critères d'inclusion.

La base de données prend en compte : l'âge lors de la première consultation, le sexe, le médecin référent, le motif de consultation, l'anamnèse familiale (cas de morts subites ou pathologies connues dans la famille), les investigations effectuées et leurs résultats, les analyses génétiques réalisées et leur résultat, les investigations chez des proches du patient, le traitement et le suivi instaurés. À noter que les résultats de tests génétiques effectués à l'étranger ou dans un autre hôpital ont été pris en compte contrairement aux éventuelles autres investigations ; en effet, en raison de leur coût, elles ne sont pas répétées au CHUV chez le même sujet si un résultat est disponible.

Analyse statistique :

Des statistiques descriptives ont été réalisées à partir du programme Excel. Elles sont présentées comme moyenne avec déviation standard pour les variables numériques et comme pourcentage pour les variables catégoriques dans les tableaux annexes.

Des analyses comparatives n'ont pas été faites au vu des échantillons trop petits dans chaque groupe.

## Résultats

À partir des bases de données d'échocardiographie pédiatrique (pré-sélection) et de génétique, 102 patients correspondant aux critères d'inclusion ont été retenus (annexe 1), dont 48 filles (47.0%) et 54 garçons (52.9%), avec une moyenne d'âge  $\pm$  écart-type de 7.3ans  $\pm$  5.2. Parmi ces patients, 22 seulement étaient des cas index, c'est-à-dire des cas où aucune investigation cardiologique n'avait jamais été effectuée dans la famille.

42 patients (41.1%) ont été adressés par leur pédiatre, 31 (30.3%) ont été vus dans le cadre d'un contrôle familial et 23 (22.5%) sont arrivés via une autre structure de santé (service d'urgences la plupart du temps) ou un autre spécialiste (le plus souvent un cardiologue adulte). La découverte de pathologies à la naissance, voire en anténatal ne concerne qu'une minorité des patients.

Sur le plan du motif de consultation, 83 patients consultent pour une anamnèse familiale positive, les autres motifs de consultations (signes ou symptômes cardiaques) étant bien moins souvent évoqués.

Après une anamnèse poussée sur le plan familial, on retrouve 95 patients avec une anamnèse familiale positive, dont 37 cas de SUD  $\leq$ 40 ans, 23 cas de SUD à >40 ans et 82 cas avec une maladie génétique ou une pathologie cardiaque connue dans la famille. Parmi les cas de morts subites, 24 autopsies ont été retrouvées, dont toutes ont montré une morphologie cardiaque anormale.

Du côté des investigations cardiologiques, la totalité des enfants a bénéficié au diagnostic d'un ECG de repos, 72 (70.5%) d'un ultrason cardiaque, 44 (43.1%) d'un Holter, 29 (28.4%) d'une ergométrie, et 18 (17.6%) d'une IRM cardiaque. D'autres investigations n'ont que rarement été réalisées.

Les résultats de ces examens ont retenu comme anormaux : 29 ECG, dont 2 apparus sous traitement de Concerta et de Ritaline, 18 ultrasons, 14 Holter, 10 ergométries, et 8 IRM.

Sur le plan génétique, 34 des enfants (33.3%) ont eu une analyse génétique (annexe 2). Chez 19 patients la recherche d'une mutation familiale connue a été réalisée, et chez 13 l'analyse d'un panel de gènes ou du moins de multiples gènes a été réalisée.

Parmi ces 34 enfants, 11 ont eu une analyse avec une mutation correspondant à un LQTS, 2 une mutation correspondant à une CMH, et 1 une mutation correspondant à un VUS (variant of unknown significance). Des analyses positives pour une CPVT, un Brugada, une ARVD ou une DCM n'ont pas été retrouvées.

Si l'on regarde du côté des investigations génétiques familiales (annexe 1), une analyse a été effectuée dans 61 cas (59.8%), avec 22 cas de LQTS, 3 cas de CPVT, 6 cas de Brugada, 7 cas de CMH, 1 cas de VUS et 1 cas avec une mutation du gène SCN5A parlant à la fois pour un Brugada et un LQT3.

D'un point de vue clinique, des examens ont été effectués a posteriori ou simultanément chez d'autres membres de la famille dans 72 situations (70.5%), majoritairement chez les frères et sœurs (62 cas) et les parents (32 cas). Le bilan s'est révélé anormal chez au moins un membre de la famille chez 24 patients.

Du point de vue du suivi médical, 22 patients (21.5%) n'ont pas eu de suivi instauré et ont reçu comme conseil de reconsulter en cas d'apparition de symptômes

(patients chez qui ni un diagnostic clinique ni génétique n'a pu être posé malgré une anamnèse familiale positive, et qui sont donc considérés comme sains [annexe 5]), et 78 patients (76.4%) ont un suivi régulier.

Sur le plan thérapeutique, le traitement initial et le traitement retrouvé à terme (c'est-à-dire dans la dernière consultation retrouvée) ont été tous deux relevés, afin de voir le taux de changement au fil des années.

Initialement, 59 des 102 patients (57.8%) n'ont pas eu de traitement, 33 (32.3%) ont reçu des conseils sur leurs habitudes de vie, notamment au niveau de l'activité physique ainsi que sur d'éventuelles précautions à prendre (médicaments, états fébriles), 18 (17.6%) ont débuté un traitement médicamenteux (généralement des bêta-bloquants et éventuellement des diurétiques dans le cadre d'insuffisance cardiaque), 3 ont eu un défibrillateur/pacemaker implanté et 1 a bénéficié d'une transplantation cardiaque.

À terme 90 patients (88.2%) ont gardé la même attitude thérapeutique et 12 ont dû changer.

Au niveau du diagnostic final retenu, 69 patients (67.6%) n'ont pas eu de diagnostic retenu (soit le diagnostic a été exclu par une analyse génétique négative, soit le diagnostic n'a pu être totalement écarté de par l'absence de mutation connue, bien qu'il soit peu probable au vu des examens normaux [annexe 5]), 13 patients (12.7%) ont un LQTS, 1 patient a une ARVD, 11 patients (10.7%) ont une CMH, 1 patient a une CMD, 6 patients (5.8%) ont un diagnostic pour le moment inconnu ou en attente (investigations toujours en cours ou anomalies non classifiables) et 1 patient a eu finalement un autre diagnostic (BAV congénital sur lupus maternel).

Concernant l'évolution des patients, il n'y a eu qu'un seul cas de décès, qui est survenu dans les premiers jours de vie des suites d'une CMH obstructive avec une insuffisance cardiaque sévère.

## Discussion des résultats

### 1. Aspects cliniques (annexe 1)

À partir de l'ensemble des deux bases de données utilisées, 102 enfants ont été considérés comme remplissant les critères de l'étude. Cependant, il reste difficile d'estimer le nombre exact de dossiers consultés, des enfants ayant été retrouvés via le dossier d'autres membres de leur famille en cardiogénétique.

Ce dernier point corrèle bien avec le fait que près de 80% des enfants ne sont pas des cas index, mais des cas où il y a déjà d'autres membres de la famille qui ont bénéficié d'investigations cardiologiques. On peut expliquer ceci par le fait qu'il est nécessaire d'avoir un niveau de suspicion suffisamment élevé d'une possible cardiopathie héréditaire sous-jacente pour que l'enfant soit vu en cardiogénétique, ou que du moins le diagnostique soit évoqué. En effet, le motif de consultation le plus fréquent (environ 80% des cas) est de loin une anamnèse familiale positive. Ceci suggère le poids important accordé à cet aspect dans le degré de suspicion d'une cardiopathie héréditaire. Toutefois, accorder trop d'importance à l'anamnèse familiale pourrait induire un léger biais de sélection des personnes chez qui ces pathologies sont évoquées, car des cas « *de novo* » pauci-symptomatiques ou des situations familiales avec des histoires évocatrices chez qui aucune investigation n'a encore été effectuée sont de ce fait potentiellement exclus et/ou mettent plus de temps à être diagnostiqués.

Les contrôles familiaux ainsi que les consultations via un spécialiste (souvent le cardiologue adulte de l'un des parents) ou une autre structure de santé, telle que les urgences, occupent également une place importante. Les découvertes chez de très jeunes enfants restent rares malgré tout, probablement de par la pénétrance et l'expressivité variable de ces pathologies, qui se développent et deviennent symptomatiques avec le temps.

Parmi les motifs de consultations, les symptomatologies cardiaques sont rares, car ces pathologies sont de présentation clinique variable avec dans la majorité des cas une absence de symptômes. De plus l'enfant n'est pas toujours en mesure d'exprimer ses symptômes de façon très précise. Les signes d'anomalies structurelles telles que les cardiomyopathies sont quant à eux plus fréquents et plus rapidement décelés.

Une anamnèse familiale détaillée est primordiale, dans la mesure où l'on retrouve plus de cas d'anamnèse familiale positive dans le descriptif des consultations que dans les motifs de consultation. En effet, dans plusieurs dossiers, l'approfondissement de l'histoire familiale fait surgir des cas évocateurs, bien que parfois lointains, augmentant de ce fait le degré de suspicion. Il est donc important de prendre en considération toute mort inexplicée ou suspecte, y compris les noyades et les accidents de voiture par exemple, ces situations ne permettant pas toujours d'exclure un trouble du rythme à l'origine du décès. Les morts subites chez des personnes de >40 ans sont également moins souvent évoquées. En effet, au-delà d'un certain âge le décès devient moins subit au sens propre du terme, est mieux accepté et comprend un panel plus large de causes possibles au vu de comorbidités fréquentes. De ce fait, une cause ne sera donc pas nécessairement recherchée.

Chez les patients avec des histoires de SUD pouvant remonter parfois à plusieurs années, les autopsies ne sont que peu mentionnées. Ils ne savent probablement pas

toujours si elles ont été réalisées, quelles investigations avaient été faites à ce moment, et en cas d'autopsie réalisée, un rapport est encore plus rarement disponible. À noter que les rapports d'autopsie retrouvés ne notent que des situations où la morphologie cardiaque présentait des anomalies. De plus, l'ensemble des analyses effectuées sur les tissus ainsi que la conservation de matériel ne sont souvent pas connus ; les analyses génétiques posent également un problème de coût, car elles ne sont pas payées par l'assurance du patient décédé en Suisse.

Si l'on considère la partie de l'anamnèse familiale dans son ensemble, on peut conclure qu'il s'agit d'une étape primordiale de la prise en charge, mais qui reste difficile à réaliser scrupuleusement, avec de nombreuses données essentielles manquantes ou imprécises.

Si l'on se penche maintenant sur les investigations réalisées auprès des enfants, l'ECG reste, comme dans la littérature<sup>1</sup>, l'examen de choix, et a été donc systématiquement réalisé chez tous les enfants. Presque 30% des ECG effectués se sont révélés anormaux, dont certains apparus sous médication (Ritaline, Concerta), ce qui confirme l'utilité de cet examen lorsque ces pathologies sont évoquées. Les cardiopathies héréditaires, notamment les canalopathies, ne se manifestant pas toujours de façon systématique sur les ECG, un ECG normal ne peut donc complètement exclure une maladie sous-jacente. De ce fait, parmi les ECG normaux, un certain nombre de porteurs sains n'a pas été identifié. En cas de doute et afin d'augmenter les chances de repérer un trouble du rythme, il peut être proposé d'effectuer des examens révélateurs d'anomalies, comme un Holter, une ergométrie, un R-test, un test à l'ajmaline, une étude électrophysiologique, mais aussi lors d'un état fébrile en cas de suspicion de Brugada par exemple. Les deux examens de choix restent néanmoins le Holter et l'ergométrie, qui sont d'une part plus simples à réaliser et qui d'autre part permettent déjà un bon approfondissement des investigations de façon peu invasive.

Sur le plan morphologique, un ultrason cardiaque a été effectué dans la plupart des cas (70%) afin d'exclure une anomalie cardiaque structurelle, mais n'a pas systématiquement été effectué en cas de suspicion de canalopathie (annexes 1 et 3). Selon l'anamnèse personnelle et familiale, ainsi que le résultat de l'ultrason, une IRM a été réalisée afin d'avoir une vision plus précise du tissu cardiaque, essentiellement dans les suspicions de cardiomyopathies. L'IRM a permis d'écarter le diagnostic suspecté dans la moitié des cas, la sensibilité de cet examen étant plus élevée que l'ultrason (annexes 1 et 4).

Une biopsie cardiaque n'est que rarement réalisée de par son aspect invasif et ses complications possibles.

Dans l'ensemble, les investigations para-cliniques les plus effectuées (ECG, ergométrie, Holter, ultrason et IRM) montrent un taux d'anomalies entre 25 et 44%, ce qui affiche un bon degré de pertinence quant aux choix des investigations effectuées. Le taux d'anomalies des autres examens est en revanche difficilement interprétable, car il ne concerne que quelques situations et est de ce fait non significatif.

## **2. Aspects génétiques**

Concernant les analyses génétiques, environ un tiers des patients a bénéficié d'une analyse (annexe 2). À noter que dans les deux autres tiers, une analyse a

néanmoins été discutée dans environ 40% des cas (annexe 1) mais non réalisée, car jugée non pertinente ou refusée par les parents ou l'enfant. La plupart du temps, l'analyse consiste soit à rechercher les quelques gènes les plus fréquemment impliqués, soit à analyser un panel de gènes, ou encore à rechercher une mutation précise lorsque celle-ci est connue dans la famille. Les caryotypes et les puces à ADN restent rares, car ces analyses sont surtout utilisées face à une suspicion de syndrome, entité qui figure dans les critères d'exclusion de cette étude. Comme pour les examens para-cliniques, des mutations ont été retrouvées dans environ 30% des cas (annexe 2), avec une majorité de LQT2 (20% des cas testés). À noter cependant que les proportions des différentes pathologies retrouvées (annexes 1, 3, 4) ne peuvent être superposées à celles de la littérature, de par la présence dans l'étude d'une très grande famille avec une mutation dans le gène *KCNH2* (LQT2), gonflant ainsi de façon biaisée la proportion de LQT2. On se serait également attendu à une proportion plus importante de cardiomyopathies hypertrophiques (annexe 2). En effet, malgré de très nombreuses mutations connues, la corrélation génotype-phénotype peut ne pas être présente. Une analyse n'est donc pas systématiquement proposée chez les apparentés qui n'ont pas le phénotype, en particulier chez les enfants, car ils peuvent être porteurs de la mutation familiale mais ne jamais exprimer la maladie. Ceci explique le petit nombre d'HCM présent dans la partie génétique de l'étude. De plus, de par le caractère progressif des cardiomyopathies, une surveillance clinique peut s'avérer suffisante.

Près de 60% des enfants ont également un membre de la famille chez qui une analyse a été réalisée à un moment ou à un autre (annexe 1), avec environ 66% des cas où une mutation a été retrouvée. La transmission des cardiopathies héréditaires étant généralement dominante, il existe à chaque fois 50% de risque de transmettre la maladie à l'enfant, ce qui correspond aux résultats obtenus (annexe 1). Il faut souligner également que si aucune analyse n'a jamais été effectuée, il est proposé généralement d'effectuer une recherche d'abord chez le parent symptomatique. Si une mutation est retrouvée, elle sera à ce moment recherchée chez les enfants.

### **3. Aspects psychologiques et financiers**

Il est encore important d'aborder deux autres points concernant les analyses génétiques : l'aspect financier et l'aspect psychologique. Les analyses génétiques coûtant plusieurs centaines à plusieurs milliers de francs, il n'est pas possible de les réaliser sans un accord préalable de l'assurance maladie. Il est arrivé dans plusieurs situations que cette analyse soit malheureusement refusée par l'assurance maladie, mettant ainsi un frein à l'avancée diagnostique. De ce fait, la situation idéale reste celle où une mutation familiale précise est connue, car l'analyse sera limitée à la recherche de cette mutation et donc moins chère qu'une analyse plus large.

Sur le plan psychologique, plusieurs patients ont refusé d'effectuer l'analyse, parfois par peur de la prise de sang, mais surtout car en cas d'absence de symptomatologie, le bénéfice d'une telle analyse ne leur semblait pas suffisant par rapport au stress psychologique engendré en cas d'analyse positive. Ce point souligne l'importance d'un soutien psychologique tant avant qu'après une analyse, afin d'accompagner au mieux les patients dans leurs démarches et dans les changements de vie que ces résultats peuvent engendrer.

#### 4. Aspects familiaux

Toujours du côté des proches, mais sur l'aspect clinique, des investigations ont également été effectuées au même moment ou a posteriori dans 70% des cas (annexe 1). Cependant ces investigations concernent principalement la fratrie ou les parents.

Les investigations chez des membres plus éloignés sont plus rares. D'une part il n'est pas toujours mentionné dans les dossiers qui d'autre dans la famille a eu des investigations (surtout pour les membres du deuxième degré ou plus), et d'autre part les membres plus éloignés de la famille n'habitent pas toujours dans la même région, il est plus compliqué d'organiser des bilans au CHUV et le résultat n'est pas toujours disponible. De plus, les diverses histoires familiales engendrent parfois des obstacles à la communication des informations médicales et aux examens qui sont recommandés. Parmi les bilans médicaux obtenus, environ 30% se sont révélés anormaux chez au moins un membre de la famille investigué, ce qui signifie que 24 nouveaux cas ont été repérés de façon indirecte, via un contrôle familial. Ce taux confirme l'intérêt de proposer de façon systématique un bilan simple en tout cas chez les proches du premier degré et, dans la mesure du possible, du deuxième degré.

#### 5. Prise en charge

Concernant la prise en charge, environ la moitié des enfants bénéficie d'un suivi relativement rapproché d'une fois par année, voire moins (annexe 1). 20% des enfants n'ont pas de suivi prévu et il est leur est conseillé de revenir en cas de symptômes (ce sont des patients que l'on pense non porteurs, même si ce n'est pas toujours confirmé génétiquement). Enfin, 20% des enfants ont un suivi peu rapproché de l'ordre de tous les 2-3 ans, particulièrement dans les situations de cardiomyopathies qui souvent peuvent se développer de façon importante lors des fortes périodes de croissances, comme la puberté.

Parmi les enfants avec un suivi rapproché, on distingue deux profils différents : les enfants avec un diagnostic connu qui nécessitent d'un suivi régulier dans le cadre de leur pathologie (annexes 3 et 4), et les enfants chez qui le diagnostic n'a pu être exclu et chez qui un suivi régulier de dépistage/contrôle est recommandé. Malheureusement dans ce second profil, il reste difficile de revoir les enfants à la fréquence conseillée. On peut supposer que le fait d'être asymptomatique n'encourage pas à revenir régulièrement à des rendez-vous médicaux et qu'il est probablement difficile de percevoir le risque potentiel encouru de par l'absence de symptômes.

Sur le plan thérapeutique, la majorité des enfants n'a initialement pas eu besoin de traitement. Il s'agit d'enfants chez qui le diagnostic a pu être exclu, ou d'enfants a priori sains avec des anamnèses familiales de cardiomyopathies chez qui un suivi clinique est suffisant au vu du caractère évolutif de ces pathologies (annexe 5). Chez environ 30% des enfants il a été recommandé de prendre certaines précautions, afin de limiter les *triggers* d'arythmies. Il s'agit ici de porteurs silencieux, d'enfants avec suspicion de Brugada, mais également d'enfants symptomatiques chez qui l'une de ces pathologies a été diagnostiquée. Presque tous les LQTS et les CPVT ont eu besoin de traitements plus agressifs (annexe 3) comme un traitement médicamenteux consistant généralement en des bêta-bloquants, afin d'essayer de diminuer le risque de trouble du rythme (une situation de refus de prendre les bêta-bloquants) ; dans des situations plus rares (3% de l'ensemble des patients, mais

23% des patients avec une canalopathie), des défibrillateurs ou pacemakers ont dû être utilisés. En cas de suspicion de Brugada, un traitement médicamenteux n'a jamais été introduit, car le seul traitement efficace dans cette pathologie reste un défibrillateur (cf. revue de la littérature). Un seul patient a bénéficié d'une transplantation cardiaque dans le cadre de sa cardiomyopathie (annexe 4), situation qui reste extrêmement rare. Soulignons également que la plupart des traitements sont combinés. Par exemple un enfant prenant des bêta-bloquants devra aussi éviter les situations qui risquent de déclencher des arythmies. Des enfants ayant un pacemaker/défibrillateur doivent également prendre des bêta-bloquants et adapter leur rythme de vie.

Pour finir, si l'on s'intéresse aux traitements à terme (dernière consultation retrouvée), on retrouve 12 situations (11%) avec une attitude thérapeutique qui a changé au cours des années, ce qui montre que dans la majorité des situations l'attitude thérapeutique initiale était bonne (annexe 1). Cependant, de par le mode d'expression de ces pathologies, de longues années peuvent s'écouler sans aucune manifestation, ce qui explique que le taux de changement est sûrement sous-estimé (comparaison uniquement sur quelques années) et qu'une surveillance à vie tant que la maladie n'a pu être exclue reste indiquée.

### **Limitations de l'étude**

L'étude rétrospective réalisée dans ce travail comporte plusieurs limitations. Premièrement, nous n'avons sélectionné que les enfants chez qui un suivi a débuté entre 2008 et 2015, ce qui fait que le nombre total d'enfants suivis pour une cardiopathie héréditaire au CHUV est sous-estimé. Deuxièmement, il est fort probable que des dossiers aient été omis, car non présents dans les deux bases de données initiales. Ensuite, lors du remplissage de la base de données, un certain nombre de données non précisées ont été considérées comme négatives, alors qu'elles étaient peut-être manquantes, même si l'on peut supposer que les données disponibles sont normalement mentionnées. Soulignons également que le CHUV restant un centre hospitalier de référence, la concentration de patients atteints de pathologies rares ou nécessitant des consultations spécialisées y est plus élevée que dans les hôpitaux régionaux. Enfin, et comme mentionné déjà plus haut, les analyses des différents groupes de patients ne peuvent rester que descriptives, les collectifs étant trop petits pour effectuer des comparaisons statistiquement significatives.

## **Conclusion**

La base de données créée durant ce travail a permis de mettre en évidence la complexité d'évaluation et de prise en charge d'enfants atteints de cardiopathies héréditaires et de souligner les principales difficultés auxquelles l'équipe médicale est confrontée.

Le point clé de l'évaluation initiale est une anamnèse familiale systématique et complète, qui reste toutefois difficile à obtenir de façon précise à cause du nombre d'informations requises (historique sur plusieurs générations, documents médicaux-légaux, résultats des différents examens effectués,...).

De part l'expression et la pénétrance variable de ces maladies souvent asymptomatiques, l'interprétation des différents examens reste délicate ; ces derniers ne permettent pas toujours d'exclure avec certitude qu'un sujet ne présente aucun risque d'être atteint. L'enjeu est donc de réussir à sensibiliser et à garder des sujets a priori sains mais potentiellement porteurs d'une mutation dans le système de santé afin d'effectuer régulièrement des examens de dépistage, ces pathologies pouvant se manifester à n'importe quel âge.

Sur le plan génétique, la connaissance d'une mutation permet parfois d'établir un pronostic et un plan thérapeutique selon le gène impliqué, mais également d'offrir un dépistage préventif aux autres membres de la famille. Bien que de plus en plus de mutations soient connues, avec pour certaines une corrélation génotype-phénotype établie, il existe encore de nombreuses situations où aucune mutation n'est retrouvée. De plus, la découverte de variants dont le potentiel pathogène est inconnu reste problématique pour l'interprétation et l'attitude à adopter, d'où la nécessité de continuer d'agrandir les bases de données existantes.

Les parties clinique et génétique de l'évaluation soulignent la nécessité d'avoir recours à une évaluation multidisciplinaire, afin d'avoir des spécialistes pouvant guider et coordonner au mieux la prise en charge dans son ensemble (cardiologue, généticien, pathologue, psychologue). De plus, l'existence d'une consultation spécialisée dans certains centres offre comme avantage de regrouper dans un même endroit des personnes atteintes de pathologies rares similaires, afin d'avoir un plus grand nombre de données et d'améliorer les connaissances scientifiques à leur sujet.

Pour conclure, les traitements actuellement disponibles permettent généralement de prévenir les conséquences potentiellement fatales de ces maladies dans la majeure partie des cas, si elles sont repérées suffisamment tôt. La mutation retrouvée permet également de guider l'attitude thérapeutique, surtout si la corrélation génotype-phénotype est bien établie (notamment dans les LQTS).

## **Remerciements**

Merci à la Prof. Nicole Sekarski-Hunkeler pour sa disponibilité et son aide tout au long de ce travail.

Merci à la Dre Florence Fellmann pour la mise à disposition de la base de données de cardiogénétique du CHUV.

Merci au Dr Jürg Schläpfer pour ses conseils et son aide.

Merci aux yeux attentifs qui ont relu mon travail.

## Bibliographie

1. Beckmann BM, Pfeufer A, Kääh S : *Inherited cardiac arrhythmias : diagnosis, treatment and prevention*. Dtsch Arztebl Int 2011 ; 108(37):623-34.
2. Chockalingam P, Mizusawa Y, Wilde AA : *Channelopathies : Emerging trends in the management of inherited arrhythmias*. Indian Pacing Electrophysiol J. 2015 Apr ; 15(1):43-54.
3. Tester DJ, Ackerman MJ : *Cardiomyopathic and channelopathic causes of sudden unexplained death in infants and children*. Annu Rev Med. 2009 ; 60:69-84.
4. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Napolitano C, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Zhang L : *Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome*. Circulation 2008 Apr ; 117(17):2184-91.
5. Michaud K, Lesta MDM, Fellmann F, Mangin P : *L'autopsie moléculaire de la mort subite cardiaque : de la salle d'autopsie au cabinet du praticien*. Rev Med Suisse 2008 ; 4:1590-3.
6. Schwartz PJ, Crotti L : *Ion channel diseases in children : manifestations and management*. Current Opinion in Cardiology, 2008 May ; 23(3):184-91.
7. Tester DJ, Ackerman MJ : *Genetic testing for potentially lethal, highly treatable inherited cardiomyopathies/channelopathies in clinical practice*. Circulation 2011 ; 123:1021-1037.
8. Priori SG, Wilde AA , Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, Blom N, Brugada J, Chiang CE, Huikuri H, Kannankeril P, Krahn A, Leenhardt A, Moss A, Schwartz PJ, Shimizu W, Tomaselli G, Tracy C : *HRS/EHRA/APHR Expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes*. Heart rhythm society, 2013 ; 10(12):1932-63.
9. Roden MD : *Long-QT syndrome*. N Engl J Med 2008 ; 358:169-176.
10. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A : *Brugada syndrome : report of the second consensus conference*. Heart Rhythm, 2005 Apr ; 2(4):429-40.
11. Fokstuen S, mach F, Antonarakis SE, Sztajzel J : *Le conseil génétique en cardiologie : l'exemple de la dysplasie arythmogène du ventricule droit*. Rev Med Suisse 2003 ; n°2425.
12. Moss AJ, Goldenberg I : *Importance of knowing the genotype and the specific mutation when managing patients with long-QT syndrome*. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2008 ; 1:219-226.

13. Hendrix A, Borleffs CJW, Vink A, Doevendans PAFM, Wilde AA, van Langen IM, van der Smagt JJ, Bots ML, Mosterd A : *Cardiogenetic screening of first-degree relatives after sudden cardiac death in the young : a population-based approach*. *Europace*. 2011 May ; 13(5):716-22.
14. McGorrian C, Constant O, Harper N, O'Donnell C, Codd M, Keelan E, Green A, O'Neill J, Galvin J, Mahon NG : *Family-based cardiac screening in relatives of victims of sudden arrhythmic death syndrome*. *Europace*. 2013 Jul ; 15(7):1050-8.
15. Tan HL, Hofman N, van Langen IM, van der Wal AC, Wilde AA : *Sudden unexplained death : heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives*. *Circulation*. 2005 Jul ; 112(2):207-13.
16. Saffitz JE : *Arrhythmogenic cardiomyopathy : advances in diagnosis and disease pathogenesis*. *Circulation*. 2011 ; 124:e390-e392.
17. Barriales-Villa R, Gimeno-Blanes JR, Zorio-Grima E, Ripoll-Vera T, Evangelista-Masip A, Moya-Mitjans A, Serratosa-Fernández L, Albert-Brotons DC, García-Pinilla JM, García-Pavía P : *Plan of action for inherited cardiovascular diseases : synthesis of recommendations and action algorithms*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Mar ; 69(3):300-9.
18. De Noronha SV, Behr ER, Papadakis M, Ohta-Ogo K, Banya W, Wells J, Cox S, Cox A, Sharma S, Sheppard MN : *The importance of specialist cardiac histopathological examination in the investigation of young sudden cardiac deaths*. *Europace*. 2014 Jun ; 16(6):899-907.
19. Cerrone M, Priori SG : *Genetic of sudden death : focus on inherited channelopathies*. *Eur Heart J*. 2011 Sep ; 32(17):2109-18.
20. Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Cesar S, Iglesias A, Fernandez A, Brugada J, Brugada R : *Sudden infant death syndrome caused by cardiac arrhythmias : only a matter of genes encoding ion channels ?* *Int J Legal Med*. 2016 Mar ; 130(2):415-20.
21. Wedekind H, Schulze-Bahr E, Debus V, Breithardt G, Brinkmann B, Bajanowski T : *Cardiac arrhythmias and sudden death in infancy : implication for the medicolegal investigation*. *Int J Legal Med*. 2007 Jul ; 121(4):245-57.
22. Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada R, Campuzano O : *Cardiac Channelopathies and Sudden Death : Recent Clinical and Genetic Advances*. *Biology*. 2017 Jan ; 29;6(1).
23. Parvari R, Levitas A : *The mutations associated with dilated cardiomyopathy*. *Biochem Res Int*. May 2012 ; 2012:639250.

24. Murphy DT, Shine SC, Craddock A, Galvin JM, Keelan ET, Murray JG : *Cardiac MRI in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*. AJR Am J Roentgenol. 2010 Apr ; 194(4):W299-306.
25. Schwartz PJ, Crotti L : *QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome*. Circulation 2011 ; 124:2181-2184.
26. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox M, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Yoerger Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W : *Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia*. European Heart Journal. 2010 Apr ; 31(7):806-14.
27. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Bayés de Luna A, Corrado D, Crosson JE, Deal BJ, Driscoll DJ, Estes NA 3rd, Araújo CG, Liang DH, Mitten MJ, Myerburg RJ, Pelliccia A, Thompson PD, Towbin JA, Van Camp SP ; Working Groups of the American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention ; Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young : *Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases*. Circulation. 2004 Jun ; 109(22):2807-16.
28. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B ; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force ; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines ; European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society : *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary*. Eur Heart J. 2006 Sep ; 27(17):2099-140.