



**HAL**  
open science

## Dépistage familial après une mort subite inexplicquée avant 45 ans : l'expérience du CHU de Nantes

Armand-Thierry Le Tanno

► **To cite this version:**

Armand-Thierry Le Tanno. Dépistage familial après une mort subite inexplicquée avant 45 ans : l'expérience du CHU de Nantes. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03859975

**HAL Id: dumas-03859975**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03859975>**

Submitted on 18 Nov 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

**NANTES UNIVERSITÉ**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année : 2022

N°

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

MEDECINE CARDIOVASCULAIRE

par

Armand-Thierry LE TANNO

---

Présentée et soutenue publiquement le 22 Septembre 2022

---

Dépistage familial après une mort subite inexplicquée avant 45 ans : l'expérience du  
CHU de Nantes

---

Président : Monsieur le Professeur Vincent PROBST

Directeur de thèse : Pr Jean-Baptiste GOURRAUD

## Remerciements

Je remercie le Pr PROBST, le Pr LE TOURNEAU, le Dr MICHEL de me faire l'honneur de leur présence au sein de mon jury de thèse, ainsi que de m'avoir formé tout au long de mon internat de cardiologie.

Je remercie le Pr GOURRAUD, d'avoir accepté de diriger ma thèse, supporté tout au long de mon travail ainsi que de m'avoir démystifié les arcanes de la rythmologie.

Je remercie également le Dr THOLLET, Mme COTARD, Mme BOURCEREAU, Mme GUYOMARCH, de leur travail et soutien qui ont permis de réaliser cette thèse.

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui m'ont supporté et formé tout le long de cet internat, dont mes seniors, notamment le tout premier, François JAMOIS, et la toute dernière, Anne-Laure CONSTANT DIT BEAUFILS, qui m'orienteront vers le cardiologue rééducateur que je souhaite devenir.

Je remercie également mes co-internes de cardiologie, et notamment Aymeric, Sandra, David, Thomas et Clément, avec qui j'ai partagé le meilleur mais aussi le pire de la vie d'interne de cardiologie.

Je remercie mes co-internes d'autres spécialités, notamment Lise et Nathan, avec qui j'ai vécu de très bons moments et m'ont fait découvrir d'autres horizons médicaux.

Je remercie mes Bros, Paul, Antho et Andi, avec qui j'ai vécu, que je vis et que je vivrais l'enfer et le paradis, aux 4 coins de la planète, que ce soit à Anghkor Whaat, à Baku, l'Aiguille des Cosmiques ou au 6<sup>e</sup> étage de la NoctamBU, et toujours avec le même plaisir.

Un grand merci à ma cousine Ti Bé qui, dans les heures les plus sombres de la première année de médecine, a su me redonner du courage parmi les pauses café du PC sécu et de la salle des AS, mais aussi mes cousins, spécialement Couti, qui aura forgé dès mon plus jeune âge, parmi « les flammes de l'enfer » mon caractère et les racines de ce que je suis aujourd'hui.

Je tiens particulièrement à remercier ma sœur, Christina et ma mère, de m'avoir supporté dans tous les sens du terme toutes ces années durant, avec tous mes caprices, et d'être toujours là pour moi quelle que soit la situation. Je leur en serais éternellement reconnaissant et elles pourront compter sur moi pour le restant de ma vie.

Bien sûr, une dédicace bien particulière à Dimitri, mon compagnon de cordée dans les Montagnes de la Vie, dans les Ups and Downs, et que je ne remerciais jamais assez.

Enfin je dédie cette thèse à **Laura**, ma complice et ma bien-aimée, pour ton sourire, ta joie, et ta bienveillance. Ton soutien fut ma lumière dans les heures les plus sombres de mon internat. Tu es le cœur de mon inspiration et je prendrais toujours grands soins de toi.

## Table des Matières

Remerciements .....	2
Table des Figures et Tableaux .....	4
Abreviations .....	5
Introduction.....	6
Matériels et Méthodes.....	11
Analyse ECG.....	13
Analyse statistique : .....	15
Résultats.....	16
Résultats du dépistage familial : .....	19
Facteurs prédictifs de diagnostic positif : .....	20
Positivités des tests de dépistage : .....	22
Génétique : .....	24
Discussion.....	25
Limites : .....	27
Perspectives : .....	28
Conclusions.....	30
Bibliographie : .....	31
Annexes .....	34

## Table des Figures et Tableaux

<i>Figure 1 : Répartitions des étiologies des MS identifiées .....</i>	<i>7</i>
<i>Figure 2 : Le parcours de prise en charge.....</i>	<i>9</i>
<i>Figure 3 : Exemples d'analyse d'un électrocardiogramme 12 dérivations grâce au logiciel IMAGE J. Vitesse de 25mm/sec et un gain de 10 mm/mV. Détermination des points en DII, V3 et V6. Fréquence cardiaque en battement par minutes (bpm), l'espace PR en millisecondes (ms), le délai du QRS en millisecondes (ms) .....</i>	<i>14</i>
<i>Figure 4 : Flow-Chart .....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 5 : Nombre de dépistage des apparentés de MS par an au CHU de Nantes. ....</i>	<i>28</i>
<i>Tableau 1: Caractéristiques des cas-index .....</i>	<i>18</i>
<i>Tableau 2:Caractéristiques des apparentés dépistés.....</i>	<i>19</i>
<i>Tableau 3 : Analyse univariée sur les facteurs prédictifs de diagnostic positif .....</i>	<i>21</i>
<i>Tableau 4 : Analyse multivariée sur les facteurs prédictifs de diagnostic positif ajustée selon les groupes (Nombre d'apparentés dépistés, ≥3 apparentés dépistés, Dépistage complet, Nb de SCD familiale recensée, Age de la MS). ....</i>	<i>21</i>
<i>Tableau 5 : Positivités des tests de dépistage et pourcentage de réalisation.....</i>	<i>23</i>

## Abreviations

ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire

BPM : Battement Par Minute

BrS : Syndrome de Brugada

CMD : Cardiomyopathie Dilatée

CMH : Cardiomyopathie Hypertrophique

CPC-MS : Centre de Prise en Charge de la Mort Subite du sujet jeune

DAVD : Dysplasie Arythmogène du Ventricule Droit

ECG : Electrocardiogramme

FC : Fréquence Cardiaque

HDJ : Hospitalisation De Jour

IVL : Intraveineux Lent

MIN : Mort Inattendue du Nourrisson

MS : Mort Subite

ms : milliseconde

OR : Odd-Ratio

QTc : Intervalle QT corrigé

SCD : Sudden Cardiac Death (= Mort subite)

SID : Sudden Infant Death (= Mort Inattendue du Nourrisson)

SQTL : Syndrome du QT Long

TVC : Tachycardie Ventriculaire Cathécolergique

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

VSI : Variant de Signification Indéterminé

## Introduction

La mort subite du sujet jeune est un problème de santé publique majeur affectant brutalement des sujets à priori sans antécédents médicaux, actifs, avec des conséquences socio-économiques majeures.

Elle se définit par le décès brutal et inattendu d'un patient, sans explication extracardiaque, au maximum dans l'heure qui suit l'apparition d'un ou des symptômes, et elle est considérée comme probable quand elle survient dans les 24h après que le patient décédé ai été vu sans symptôme par un témoin (1).

La mort subite concerne 400 000 personnes par an aux Etats-Unis avec une incidence entre 100 et 200 pour 100 000 habitants (1), ce qui représenterait 20% des décès quelques soit la tranche d'âge (2). En France, bien qu'il existe peu de données épidémiologiques fiables, il est retrouvé des valeurs similaires bien qu'un peu moins élevée avec une incidence annuelle estimée à 50 à 70 pour 100 000 habitants, soit 40 000 cas par an (3,4).

La grande majorité de ces morts subites surviennent du fait de troubles du rythmes ventriculaires dans un contexte de cardiopathie, notamment d'atteinte coronaire aigu. Ces atteintes sont en lien avec la progression de l'athérome et affectent essentiellement les décès après 45 ans. (5) Avant 45 ans, elle ne représente qu'un peu moins de 25% des morts subites. La répartition de celle-ci est représentée dans la Figure 1 (infra).

A l'opposé, il existe également une catégorie particulière de mort subite que sont les Morts Inattendus du Nourrisson (MIN ou Sudden Infant Death en anglo-saxon), qui concerne les nourrissons de moins de 1 an. Celles-ci répondent à un tout autre registre de causes et de facteurs de risque. En l'absence de réanimation du patient, le diagnostic peut être recherché soit par la réalisation d'une autopsie, soit par la mise en place d'un dépistage familial permettant de faire le diagnostic de pathologies héréditaires.

Dans les pays anglo-saxons, le recours à l'autopsie ainsi qu'un bilan toxicologique, quel que soit l'âge, permet d'étendre les diagnostics expliquant la survenue d'une mort subite. Cependant, en fonction des études, entre 4 et 50 % des décès restent inexpliqués. (6–10)



Parmi ces décès inexplicables, des enquêtes familiales avec notamment la notion d'autres cas de morts subites, ont permis de retrouver qu'une grande majorité de ces décès étaient vraisemblablement liés à des cardiomyopathie héréditaires avec les cardiopathies arythmogènes et canalopathies que sont le syndrome de QT long congénital (SQTL), le syndrome de Brugada (BrS), les Tachycardies Ventriculaires cathécolergiques (TVC), la Dysplasie Arythmogènes du Ventricule Droit (DAVD) et le Syndrome de Repolarisation Précoce (6,11), mais également certaines cardiopathies structurelles comme les CMH, les CMD ou les aortopathies (1). La répartition de celles-ci se retrouve parmi la Figure 1.

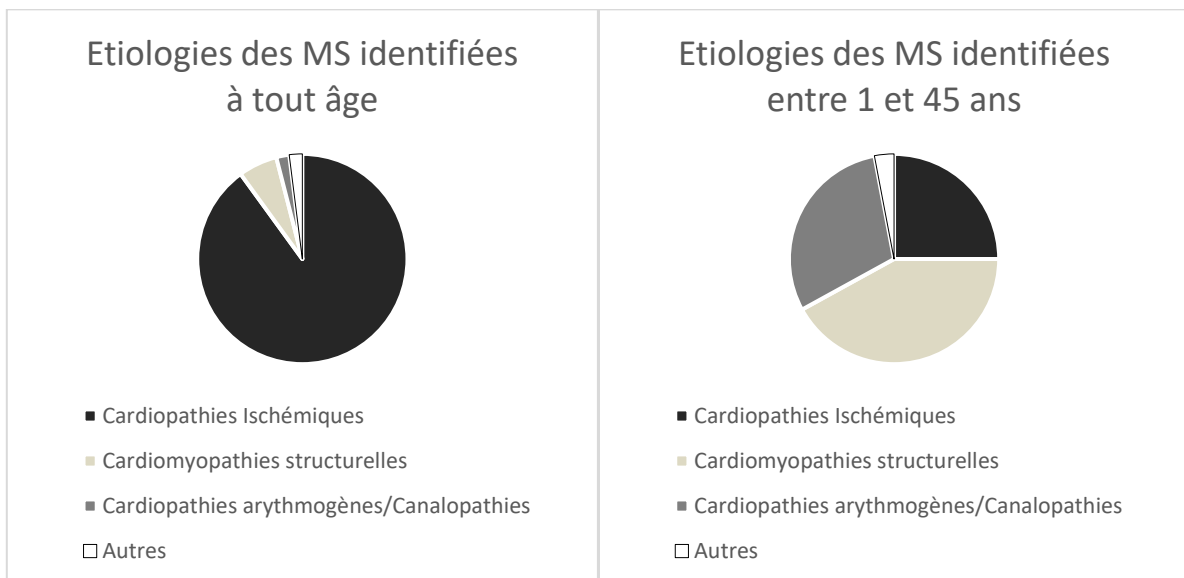


Figure 1 : Répartitions des étiologies des MS identifiées

En 2005, une étude néerlandaise a démontré que dans le cas d'une autopsie non concluante, un dépistage des apparentés de premier degré permettait de retrouver un diagnostic dans 40% des cas. (12)

En France, comme dans d'autres pays, l'autopsie n'est que peu réalisée (<10% des cas) (4) du fait d'un défaut d'information et de difficultés culturelles d'acceptation.

Il existe pourtant un intérêt certain à l'identification de la cause de la mort subite :

- D'abord pour permettre **une meilleure acceptation du décès**, via la compréhension des mécanismes du ou des décès par mort subite dans la famille.
- Ensuite pour permettre le **dépistage et la prise en charge des apparentés** porteurs de la maladie, permettant la prévention d'une nouvelle mort subite.

C'est pour cela, et en raison du grand nombre de cardiomyopathies héréditaires et de cardiopathies arythmogènes, qu'il est mis en place un système de dépistage familial au travers les apparentés, le plus souvent de premier degré, avec réalisation d'examens cardiologique le plus souvent non invasifs. (13)

Des recommandations européennes ont été proposées afin de permettre le dépistage des apparentés après la survenue d'une mort subite chez un adulte jeune. Ces recommandations limitent par contre l'usage des tests pharmacologiques. (14)

C'est dans ce contexte qu'en 2012, Le CHU de Nantes a ouvert le Centre de Prise en Charge de la Mort Subite du sujet jeune (CPC-MS). Ces objectifs ont été définis comme tel :

- Permettre le recueil d'un prélèvement sanguin des patients pris en charge pour un arrêt cardiorespiratoire inexpliqué.
- Etablir un diagnostic moléculaire chez ce cas index lorsqu'une maladie rythmique héréditaire est suspectée.
- Réaliser un dépistage cardiologique chez les apparentés du 1<sup>er</sup> degré.

- Réaliser un diagnostic moléculaire chez les apparentés du 1<sup>er</sup> degré.
- Enfin, d'accroître les données et les connaissances sur les maladies rythmiques héréditaires.

Le CPC-MS est axé sur l'organisation d'un dépistage familial systématique pour tout **patient** présentant un ACR d'origine inexpliquée ET survenant chez un patient < 45 ans ainsi que leurs **apparentés de premier degré**.

La prise en charge est effectuée, comme le suggère la Figure 2:

- Par le SAMU 44 au moment d'une mort subite (prélèvement sanguin et relevé des coordonnées des apparentés)
- Suite au contact par une personne dont un proche a été victime d'un ACR non récupéré (avec ou sans autopsie réalisée)

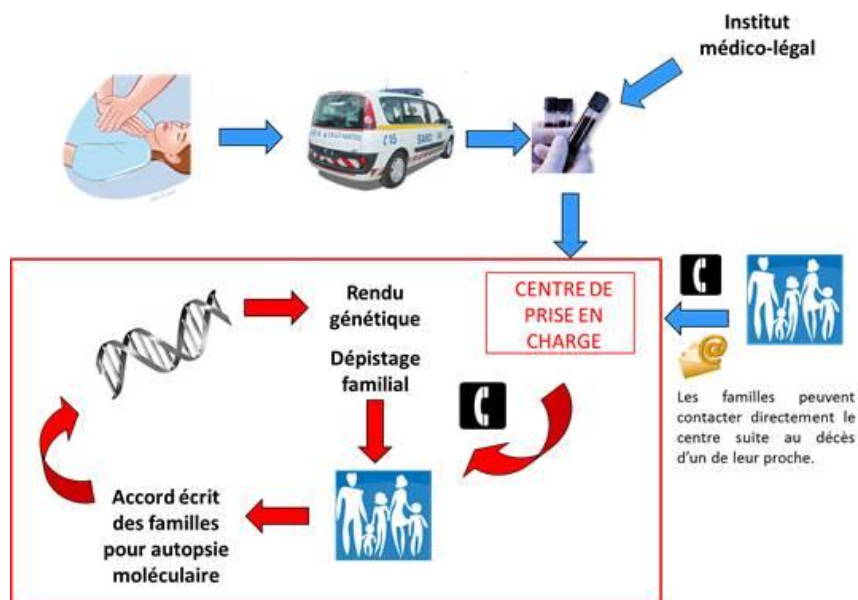


Figure 2 : Le parcours de prise en charge

Une consultation cardiologique puis un bilan cardiologique en hôpital de jour sera proposé aux apparentés de premier degré, avec réalisation d'un bilan clinique, paraclinique avec tests pharmacologiques, ainsi qu'un prélèvement à visée génétique.

Au décours de ce bilan :

- Soit le dépistage est **NEGATIF**, auquel cas cela conduit à l'arrêt des investigations chez cet apparenté.
- Soit le dépistage est **POSITIF**. Dans ce cas, le dépistage de cette pathologie sera alors étendu à ses apparentés de premier degré, et ainsi de suite.

De mai 2009 à décembre 2014, nous avons déjà démontré, lors d'une étude multicentrique prospective, qu'il existait un intérêt à la réalisation d'un dépistage familiale systématique des apparentés des morts subites même en l'absence de réalisation d'autopsie, avec réalisation d'une batterie de test incluant un examen clinique, un examen paraclinique, ainsi que des tests pharmacologiques par Adrénaline et Ajmaline, ces derniers s'avérant pertinent même si l'ECG de base était sans anomalie. Nous avons également montré la corrélation entre nombres d'apparentés dépistés ( $\geq 3$ ) et la probabilité d'un diagnostic positif (13).

L'objectif de ce travail est l'évaluation des étiologies et de l'intérêt d'un dépistage familial après la survenue d'une mort subite chez des enfants et des adultes jeunes (de 1 à 45 ans) avec notamment la réalisation systématique des tests pharmacologiques en première intention.

## Matériels et Méthodes

**De septembre 2014 à octobre 2020**, l'ensemble des patients et familles consécutifs, adressé au centre de référence pour bilan de mort subite, a été inclus dans l'étude.

Les patients/familles étaient inclus soit après **prise en charge initiale du cas-index par le SAMU 44**, soit après **contact par une personne** dont un proche a été victime d'un ACR non récupéré.

Les critères d'exclusions ont été **l'âge de la mort subite** (avant 1 an, correspondant au MIN, et après 45 ans), **l'absence d'apparentés dépistés**, et les **morts subites récupérées** permettant d'établir un diagnostic sans dépistage familial nécessaire.

Un recueil des consentements a été systématique chez tous les patients en ce qui concerne le bilan génétique et l'inclusion dans la base de données de recherche clinique selon les recommandations européennes.

L'ensemble des données cliniques, paracliniques et génétiques ont prospectivement été enregistrées dans la base de données « Génécœur » du CPC-MS.

L'apparenté dépisté est premièrement vu en consultation de cardiologie par un expert du centre de dépistage, avec réalisation systématique d'un ECG 12 dériviations.

Au décours de la consultation, si l'histoire clinique évoque une cardiomyopathie, ou si elle ne permet pas la mise en lumière d'une étiologie extracardiaque, le patient est par la suite convoqué en hospitalisation de jour où il est réalisé systématiquement :

- **Une échocardiographie trans-thoracique.**
- Une prise de sang avec **prélèvements génétiques.**
- Un **ECG 12 dériviations de base.**
- **La recherche de potentiel tardifs.**

- **Une épreuve de Stress Mental (Mental Stress Test) :** Réalisation d'un ECG de base, puis stress mental induit par la réalisation non préparée de calculs mentaux se succédant rapidement, de questions générales (capitales de pays, prénom de la mère, citation de fruits), rythmée de manière intensive par l'examineur. L'espace QT est mesuré au repos, à la fréquence cardiaque minimale, puis après réalisation du test, à la fréquence cardiaque maximale. Il est considéré positif en cas de réponse paradoxale du QT (majoration du QT lors d'une accélération de la FC > 11ms).
- 2 tests pharmacologiques :
  - **Test à l'Ajmaline :** Administration incrémentielle d'Ajmaline de 10mg/min jusqu'à atteindre la posologie de 1mg/kg, avec une surveillance ECG continue sur 15 minutes. Le test est considéré positif si il était observé un QRS évocateur de type 1 (dit « type 1 induit » : en dôme, avec élévation du point J  $\geq 2$ mm, segment ST descendant et onde T négative) en regard de V1V2 en position haute.(15)
  - **Test à l'Adrénaline** sur 20 minutes, appliqué selon le protocole Krahn : Administration en Intra-veineux continue avec majoration progressive de la posologie sur 3 paliers en débutant par une posologie de 0,05 $\mu$ g/kg/min pendant 5 minutes, puis majoré à 0,10 $\mu$ g/kg/min pendant 5 minutes, puis enfin majoré à 0,20 $\mu$ g/kg/min pendant 5 minutes). Le test est considéré positif si un allongement du QT > 30 ms était constatée. (16)
- **Une épreuve d'effort simple** sur cycloergomètre (Le protocole est variable et est défini selon l'examineur en fonction du patient, le plus souvent composé d'une phase de repos de 3 minutes suivi d'une phase d'effort avec incrémentation par palier toutes les minutes, jusqu'à l'effort maximal toléré par le patient, suivi d'une phase de récupération de 6 minutes), avec mesure du QT corrigé au repos, ainsi qu'après 4 minutes en phase de récupération. Le test est considéré comme positif s'il existe un allongement du QT corrigé par la formule de Bazett ( $QT/VRR$ )  $\geq 480$ ms.

En cas d'investigations négatives, le dépistage était interrompu dans cette branche de la famille.

Si le bilan clinique était positif, les explorations familiales étaient poursuivies en fonction de l'orientation clinique initial et la recherche d'une mutation spécifique sur les prélèvements, orienté par le diagnostic clinique.

En parallèle, après accord de la famille, il est réalisé un bilan génétique auprès du cas-index si les prélèvements ont été réalisés. Ce bilan couvre un panel large de gène comprenant : LMNA, KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2 selon les recommandations actuelles.

### Analyse ECG

Les électrocardiogrammes des patients ont été réalisés le jour de l'échocardiographie. Celles-ci ont été réalisées après 10 minutes au repos, en décubitus dorsal, avec un appareil General Electric MAC 5500 HD. Les ECG étaient enregistrés sur 12 dérivations, à une vitesse de 25mm/sec et un gain de 10 mm/mV. Tous les ECG ont été scannés puis analysés grâce au logiciel libre d'analyse d'image IMAGE J® (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, <http://rsb.info.nih.gov/ij>). Pour chaque ECG, il est mesuré et enregistré la fréquence cardiaque en battement par minutes (bpm), l'espace PR en millisecondes (ms), le délai du QRS en millisecondes (ms), l'aspect d'un bloc de branche si existant, l'aspect du segment ST (ascendant, descendant, en regard de la ligne de base), l'existence d'un aspect de BrS ou non, l'espace QT en ms, mesuré de début du QRS jusqu'à la fin de l'onde T. Un exemple est illustré dans la Figure 3.

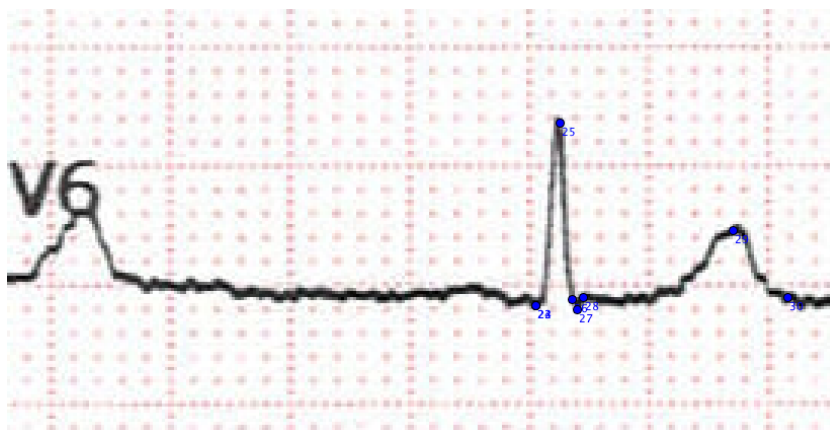
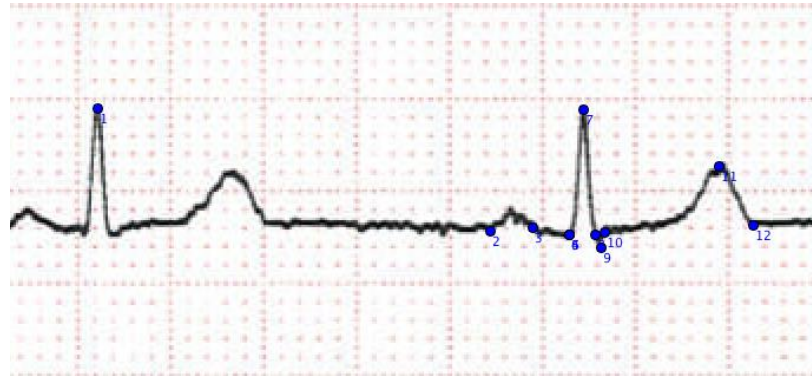


Figure 3 : Exemples d'analyse d'un électrocardiogramme 12 dérivation grâce au logiciel IMAGE J. Vitesse de 25mm/sec et un gain de 10 mm/mV. Détermination des points en DII, V3 et V6. Fréquence cardiaque en battement par minutes (bpm), l'espace PR en millisecondes (ms), le délai du QRS en millisecondes (ms)



### Analyse statistique :

L'ensemble des données a été regroupé dans une base de données anonymisée permettant l'analyse statistique. Une analyse descriptive de l'ensemble des patients a été réalisée. Pour les variables qualitatives, les effectifs et les pourcentages de chaque modalité sont présentés. Pour les variables quantitatives, la description comportant la moyenne et l'écart-type ou la médiane et le quartile inférieur et supérieur, selon la distribution et la variance.

Les logiciels XLStat® et SPSS® ont été utilisés pour la réalisation des analyses statistiques. Un test de Student a été utilisé pour les données quantitatives suivant une loi normale sinon il était réalisé un test de Mann-Whitney. Un test du Chi<sup>2</sup> a été réalisé pour comparer les variables qualitatives ou un test de Fischer quand les conditions de validité n'étaient pas respectées. Pour les comparaisons de plusieurs groupes, un test ANOVA a été réalisé en association avec un test post hoc de Bonferroni. Les études d'association ont été réalisées grâce au test de corrélation de Pearson lorsque les données suivaient une loi normale et un test de corrélation de Spearman lorsque les données ne suivaient pas une loi normale. Une valeur de  $p$  inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

## Résultats

De **septembre 2014 à octobre 2020**, 138 familles ont été recensées (soit 366 apparentés après survenue d'une mort subite).

Parmi celle-ci, 70 familles ont été exclus :

- Premièrement en raison de l'âge de la mort subite (moins de 1 an (les MIN) et plus de 60 ans). Ceux-ci correspondaient à 34 familles soit 49% des exclus (dont 13 MIN et 21 cas de plus de 45 ans).
- Deuxièmement en raison des morts subites sans apparentés dépistés. Ceux-ci correspondaient à 26 familles soit 37% des exclus.
- Troisièmement en raison des morts subites récupérées, correspondant à 10 familles soit 14% des exclus.

Au final **68 familles, comprenant 185 patients dépistés (Age médian 36 ans ; Sex Ratio 0,83) et 68 cas-index (Age médian 35 ans, Sex Ratio 4)**.

Ceci est illustré dans le Flow-Chart en Figure 4 :

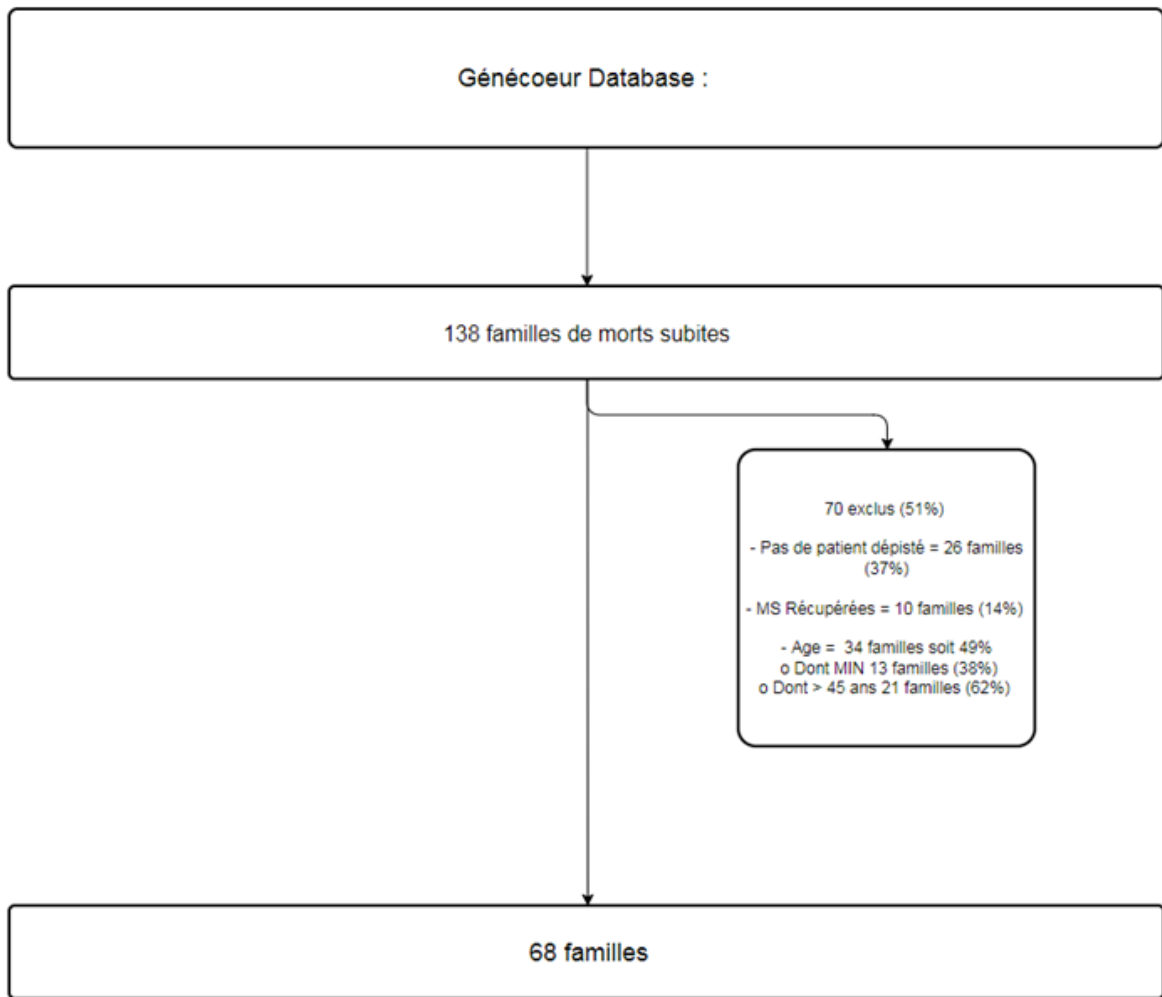


Figure 4 : Flow-Chart

Concernant les 68 cas-index, nous constatons un âge médian de mort subite à 35 ans, avec interquartiles de 28 et 39 ans, majoritairement de sexe masculin (80%). La majorité des circonstances de morts subites sont de survenues nocturne (34,8%), puis au repos (21,7%), puis à l'effort (6,5%). Il existe 30,4% de morts subites dont les circonstances sont non précisées, 1 cas lors d'une baignade (2,2%), 1 cas (2,2%) à la survenue d'une émotion forte, et 1 cas (2,2%), pendant un accès de fièvre. Parmi ces cas-index, seul 2 patients ont présentés des symptômes : Un épisode de syncope chez un patient de 31 ans, et un épisode de douleur thoracique chez un patient de 22 ans. L'ensemble des données est proposé dans l'Annexe 2. Les éléments principaux sont proposés dans le Tableau 1.

	Cas index
Age	35 [28 ; 39]
Sex Ratio	4
Circonstances de la MS :	
Nocturne	34,80%
Repos	21,70%
Effort	6,50%
Baignade	2,20%
Emotion forte	2,20%
Fièvre	2,20%
Non connues	30,40%
Symptômes :	
Syncope	2,20%
Douleur thoracique	2,20%
Asymptomatique	95,6%

*Tableau 1: Caractéristiques des cas-index*

Concernant les 185 apparentés dépistés, l'âge médian est de 36 ans, avec interquartiles de 25 à 52 ans. Il existe une quasi-parité homme/femme (55% de femmes, 45% d'hommes). 96% des patients dépistés étaient asymptomatiques au moment du dépistage. Parmi les 4% symptomatiques, 4 patients (2,2%) ont présenté des palpitations, 2 patients ont présenté des syncopes (1,1%) et 1 patient (0,6%) a présenté des réveils nocturnes inhabituels sans autre symptôme. L'ensemble des données est proposé dans l'Annexe 1. Les éléments principaux sont proposés dans le Tableau 2.

Apparentés	
Age	36 [25 ; 52]
Sex Ratio	0,8
Symptômes :	
Palpitations	2,20%
Syncope	1,10%
Autres (1 Réveil nocturne)	0,60%
Asymptomatique	96,10%

Tableau 2:Caractéristiques des apparentés dépistés

#### Résultats du dépistage familial :

Sur les 68 familles dépistées, un diagnostic positif a été porté chez **19 familles**, soit une **rentabilité diagnostic de 28%**, représentant 31 patients sur les 185 dépistés.

Parmi celles-ci :

- 9 familles de Brugada (13,2%)
- 7 familles de SQTL (10,3%)
- 1 famille de CMH (1,5%)
- 1 famille de CMD (1,5%)
- 1 famille de NCVG (1,5%)

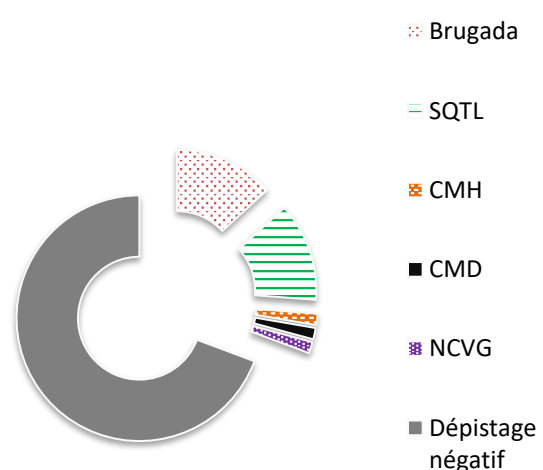


Diagramme de répartition des diagnostics

**Concernant les familles de BrS**, 15 cas de syndrome de Brugada ont été dépistés sur l'ensemble des apparentés dépistés. Parmi ceux-ci, 8 cas ont été exclusivement dépistés par le test à l'Ajmaline. **Le test à l'Ajmaline réalisé de manière systématique a donc permis d'améliorer le rendement du dépistage de syndrome de Brugada de 114%**. Pour les 7 autres cas, il existait un aspect suspect de Brugada sur l'ECG de repos, confirmé par la réalisation du test à l'Ajmaline.

**Concernant les familles de SQTl**, 11 cas de syndrome du QT long ont été dépistés sur l'ensemble des apparentés dépistés. Parmi ceux-ci, 3 cas ont été exclusivement dépistés par le test à l'adrénaline, améliorant donc le rendement du dépistage du SQTl de 37%. **Concernant les autres cas, 8 cas présentaient un mental stress positif, 1 cas présentait une majoration significative de l'espace QT à l'épreuve d'effort, et 1 cas avec un ECG de repos pathologique avec QTc de 515ms.**

Facteurs prédictifs de diagnostic positif :

Nous retrouvons une **association significative (OR en analyse multivariée 1.67 [1.31 ; 2.11]  $p < 0,001$ ) avec le nombre d'apparentés dépistés et le diagnostic positif**. Lorsqu'il est supérieur ou égal à 3 apparentés, on note une tendance à une amélioration sans significativité en raison d'un effectif réduit. (OR 2,49 [0,83 ; 7,49]).

De même : **le dépistage, lorsque le bilan est complet, est associé de manière significative au diagnostic positif (OR 2,22 [1,45 ; 3,41]).**

Nous ne retrouvons pas d'association significative entre le nombre de dépistage chez les parents du cas-index (OR 1,25 [0,42 ; 3,68]), qu'il soit complet ou non, et le diagnostic positif. Le nombre de dépistage complet n'était que de 31% chez ces patients. L'âge moyen des parents étant de 56 ans avec un écart-type de +/-9 ans. Parmi ces dépistages complets chez les parents, un seul sur les 8 familles a permis le diagnostic positif (mère dépistée positive pour une famille (41% vs 22%) de CMH).

<b>Variable</b>	<b>OR[IC 95%]</b>	<b>p-value</b>
Nb d'apparentés dépistés	1.63[1.29 ; 2.05]	<.0001
≥ 3 apparentés dépistés	2,49[0,83 ; 7,49]	0.09
<b>Dépistage complet</b>	<b>2,22[1,45 ; 3,41]</b>	<b>&lt;.0001</b>
Depistage des Parents	1,25[0,42 ; 3,68]	0.67
Nb de SCD familiale recensée	1.48[0.91 ; 2.42]	0.11
Age de la MS (cas index)	0.98[0.95 ; 1.01]	0.15

*Tableau 3 : Analyse univariée sur les facteurs prédictifs de diagnostic positif*

<b>Variable</b>	<b>OR[IC 95%]</b>	<b>p-value</b>
<b>Nb d'apparentés dépistés</b>	<b>1.67[1.31 ; 2.11]</b>	<b>&lt;.0001</b>

*Tableau 4 : Analyse multivariée sur les facteurs prédictifs de diagnostic positif ajustée selon les groupes (Nombre d'apparentés dépistés, ≥3 apparentés dépistés, Dépistage complet, Nb de SCD familiale recensée, Age de la MS).*

Positivités des tests de dépistage :

Pour chaque test, nous avons calculé la VPP et la VPN afin de déterminer la rentabilité diagnostique de chacun :

Pour **178 ECG** réalisé, nous retrouvons 2 situations :

- Pour le diagnostic de BrS, il est retrouvé une VPP de 100% et une VPN de 94,7%
- Pour le diagnostic de SQTl, il est retrouvé une VPP de 100% et une VPN de 93,7%

Pour **121 tests à l'Ajmaline** réalisé pour le dépistage de BrS (représentant 65,4% de taux de réalisation), 15 sont retrouvés positifs (soit 12,4%) et parmi ceux-ci 5 dans un délai de 5 minutes, et 10 dans un délai de 5 à 10 minutes. Nous retrouvons une VPP de 100% ainsi qu'une VPN de 100%.

Pour **97 tests à l'adrénaline** réalisé pour le dépistage de SQTl (représentant 52,4% de taux de réalisation), 13 sont retrouvés positifs (soit 13,4%), dont 3 faux-positif, avec une VPP de 76,9% et une VPN de 100%. *Concernant les 3 faux-positifs, le 1<sup>er</sup> test n'a pas été réalisé dans notre centre, et ne répondait pas aux critères de positivités selon le protocole Krahn (il s'agissait d'allongement du QTc à 450ms, après 25 minutes de surveillance), le 2<sup>ème</sup> test présentait un allongement du QT de 380ms au repos à 440ms à 4 min de récupération, mais aucun autre argument diagnostique pour un SQTl. Enfin le 3<sup>ème</sup> correspondant à un test franchement positif avec un QTc à 569ms, mais sans autre argument clinique ou paraclinique, pour lequel le diagnostic de SQTl était finalement rendu peu probable.*

Pour **113 échocardiographies trans-thoracique**, 6 ont été anormales et 3 ont permis de retrouver une cardiomyopathie familiale, dont une famille de CMH (avec mutation TTN+), une famille de CMD (sans mutation retrouvée), et une famille de NCVG (confirmé à l'IRM, mutation DSP+). Les 3 autres ont retrouvées une bicuspidie sans aortopathie, un aspect de trabéculatation apicale, mais infirmé à l'IRM chez un patient asymptomatique, porteur de mutation non spécifique (RBM20 et CSRP3), ainsi qu'un aspect de CMH sans autre atteinte familiale et sans mutation génétique.

Pour **104 épreuves d'effort simple sur cycloergomètre**, 1 seul a été positive pour la recherche d'allongement du QT à l'effort.



Pour **83 tests de stress mental**, 8 sont retrouvés positifs, et pour lesquels tous ont été confirmés être des cas de SQTL. Pour chaque test de stress mental positif, le test à l'adrénaline a été positif.

Enfin, pour **45 réalisations de potentiels tardifs**, aucune n'est retrouvée positive.

	ECG	• Brugada	• SQTL	Ajmaline (Brugada)	• 0-5 min	• 6-10 min	Adrénaline (SQTL)	ETT (Cardiopathies structurelles)	EE (SQTL)	Mental stress (SQTL)	Pot. tardi f
Nb	178	7	2	121	5	10	97	113	104	83	45
Positif	9	7	2	15	0	0	13	6	1	8	0
%réalisation (/185)	96,2	/	/	65,4	/	/	52,4	61,1	56,2	44,9	24,3
%positif	5,1	0,0	0,0	12,4	33,3	66,7	13,4	5,3	1,0	9,6	0,0
%VPP	/	100,0	100,0	100,0	0,0	0,0	76,9	/	100,0	100,0	/
%VPN	0,0	94,7	93,7	100,0	0,0	0,0	100,0	/	91,3	89,6	/

*Tableau 5 : Positivités des tests de dépistage et pourcentage de réalisation*

## Génétique :

Concernant les résultats sur le plan génétique, 28 familles (21%) présentaient des variants génétiques rares probablement pathogènes regroupés au sein de 4 gènes :

- Mutation SCN5A (BrS)
- Mutation KCNH2 (SQTL type 2)
- Mutation TTN (CMH)
- Mutation DSP (NCVG)

Par ailleurs, il a été retrouvé 2 variants génétique de signification indéterminée ((VSI) dans le gène SCN5A pour 2 familles de syndrome de Brugada, 1 variant génétique décrit comme probablement pathogène dans le gène LMNA dans une famille de syndrome de QT long, sans laminopathie clinique, 1 VSI dans le gène MYBPC3 dans une famille de syndrome de Brugada, ainsi que d'autres VSI sur des diagnostics familiaux négatifs (RBM20/CSRP3).

## Discussion

Notre étude souligne l'intérêt d'un dépistage systématique des apparentés après la survenue d'une mort subite inexpliquée, même en l'absence de réalisation d'une autopsie.

Avec un **taux diagnostic de 28%**, nos données sont concordantes avec les précédentes observations, notamment dans l'étude de Quenin et al. Ces données sont inférieures à celles de l'étude néerlandaise (Tan & al.) , où ce taux était de 40%, après autopsie négative. (12)

Parmi les facteurs prédictifs d'identification étiologique, nous retrouvons **le nombre d'apparentés dépistés au sein d'une même famille, avec un OR à 1,67 [1,31 ; 2,11]. Cela témoigne donc d'un intérêt majeur à dépister le plus largement possible au sein d'une même famille.** Ce facteur prédictif avait déjà été retrouvé lors de l'étude de Quenin et al. (13)

Nous ne retrouvons pas d'association significative entre le nombre de parents dépistés et le diagnostic positif (OR 1,25 [0,42 ; 3,68]), ni même entre le caractère complet ou non de ces dépistages chez les parents du cas-index. Cependant ces résultats sont à contrebalancer avec leurs faibles effectifs, et il est à noter une tendance à une amélioration du rendement diagnostic. A ce jour, hormis l'étude de Quenin et al. (13), il n'existe pas d'autre étude référencée recherchant ces données.

Comparativement à l'étude de 2015, les deux populations sont similaires tant concernant les cas-index, que les apparentées, avec une proportion similaire en termes de cardiomyopathies (cf. Annexe 1, Annexe 2, Annexe 3).

Il est retrouvé une majoration de réalisation des tests pharmacologiques (Test à l'ajmaline 41,1% vs 39,1%  $p < 0,001$ ; Test à l'Adrénaline 52% vs 31,8%,  $p < 0,001$ ), mais malgré cela, le taux de rentabilité diagnostic ne diffèrent pas de manière significative (28% entre 2014 et 2020 vs 25% entre 2009 et 2014,  $p = 0,70$ ).

**Un autre des points majeurs de l'étude est l'intérêt de la réalisation des tests pharmacologique :**

La majorité des familles dépistés positives sont représentés par des familles de BrS (47%). Ce chiffre peut être expliqué par la réalisation d'un test à l'Ajmaline systématique dans le bilan en HDJ, et réalisé chez 65% des patients inclus dans l'étude, et ceux, même si l'ECG de base était non évocateur : En effet, parmi les 15 cas de BrS diagnostiqué, **8 cas ont été exclusivement sur le test à l'Ajmaline, avec un ECG de repos normal, permettant l'amélioration du rendement de 114%**. Ces données sont également retrouvées notamment lors de l'étude SUDY 2022 (Behr et al.) (17). La réalisation systématique de ce test est actuellement discutée notamment en l'absence d'anomalie ECG.(14) Notre étude note l'intérêt de réaliser systématiquement ce test même en l'absence d'orientation. L'identification de la pathologie familiale est effectivement primordiale au vu du bénéfice escompté.

Il avait déjà été démontré le faible risque d'évènement indésirable en lien avec la réalisation de ce test (18), et dans cette étude, aucun évènement indésirable n'a été rapporté sur les 121 tests réalisés.

De même que le second type de famille est représenté par les SQT (37%), où 11 patients ont été dépistés positifs, le test à l'adrénaline est retrouvé positif chez 10 de ces patients. Celui-ci présente cependant une VPP de 85%, avec une VPN de 100%. 3 cas de faux-positif ont été reportés à ce test. Parmi ceux-ci, **3 cas ont été exclusivement dépistés par le test à l'adrénaline, améliorant donc le rendement du dépistage du SQT de 37%. Concernant les 8 autres cas, nous soulignons la sensibilité du test de stress mental pour lequel les 8 cas présentaient un mental stress positif (sur 10 tests réalisées)** : Cet examen a déjà montré sa pertinence dans le diagnostic de syndrome de QT long, notamment par l'étude de Etienne et al.(19). Le test à l'adrénaline reste malgré tout le test le plus sensible concernant le dépistage des SQT (8 de ces patients ont présenté un Mental Stress positif, 1 patient avec une majoration du QT à l'effort, et 1 seul patient avec un ECG de repos pathologique). Ceci est particulièrement à souligner, dans un contexte où le test à l'adrénaline ne figure pas en première intention dans les dernières recommandations des sociétés savantes européennes

de 2015 (14) et américaine de 2017 (20) concernant le dépistage des apparentés de mort subite.

Par ailleurs, il n'a été retrouvé qu'un épisode d'hyperexcitabilité ventriculaires, à type d'ESV isolées non symptomatique. Aucun épisode de trouble du rythme ventriculaire soutenu, ou symptomatique n'a été relevé, ce qui correspond également aux données rassurantes d'autres études. (16,21).

Limites :

- Malgré l'augmentation du taux de réalisation d'un dépistage complet, seul 30 apparentés dépistés (soit 16%) ont pu bénéficier de ce dépistage complet, notamment soit en raison d'un dépistage complet chez un autre apparentés (positif ou négatif), soit en raison de contre-indication (toutes relatives, notamment liée à l'âge), soit, le plus souvent sans raison retrouvée (notamment la réalisation des potentiels tardifs, pour lequel 135 patients n'ont pas pu en bénéficier). Nous avons décidé d'inclure ces patients afin de se rapprocher au plus près de la pratique clinique.
- Malgré le nombre important de diagnostic clinique porté lors de cette étude, peu de diagnostics génétiques ont été rapportés in fine (28%).
- Lors de cette étude, aucun cas de DAVD n'a été recensé. Le diagnostic des DAVD et plus largement des cardiomyopathies est probablement réalisé en amont avant le dépistage systématique en HDJ.
- Parmi les 138 cas de mort-subite, 26 familles (soit 19% des familles) n'ont pas donné suite à l'invitation au dépistage. Il semble donc important de comprendre la raison de ce refus, et de sensibiliser d'avantage les apparentés au dépistage systématique. De plus, depuis 2014, le nombre de dépistage par an ne cesse de diminuer (cf. Figure 5). Ceci peut s'expliquer par un meilleur diagnostic des patients avant même la réalisation du bilan complet en HDJ, orientant d'emblée les patients vers une prise en charge spécifique. Ceci pourrait également s'expliquer par un manque de sensibilisation des équipes médicales (médecins libéraux et SAMU) au recensement des dossiers de mort subite au centre de dépistage.

- Nous notons une absence d'exhaustivité concernant le nombre de mort subite localement, notamment par rapport aux données de l'équipe du SAMU. Il faudrait pour cela se confronter aux données épidémiologiques locales (sécurité sociale, CépiDC...) afin de quantifier le nombre de morts subites non déclarée au CPC-MS, et si possible la raison (Absence d'intervention, oubli, etc...).

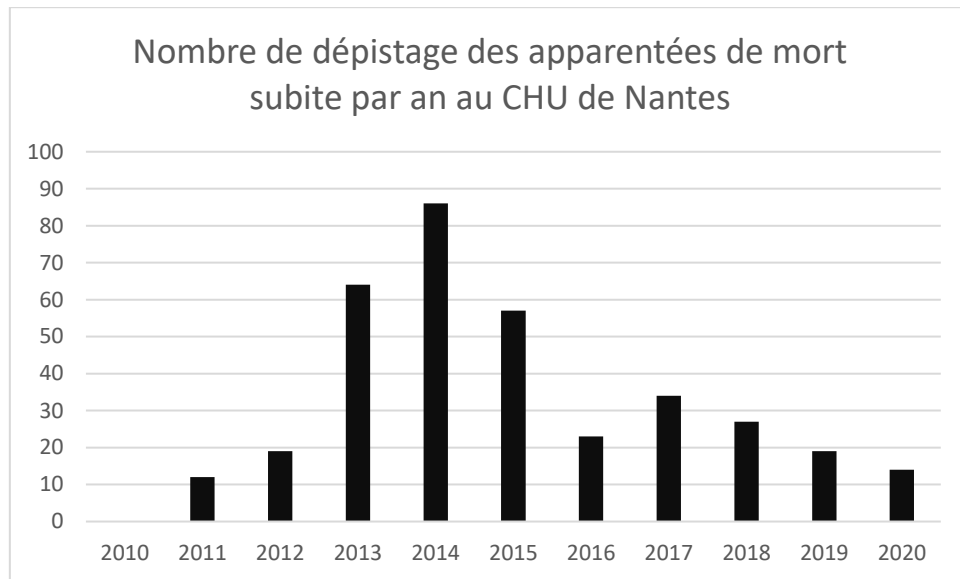


Figure 5 : Nombre de dépistage des apparentés de MS par an au CHU de Nantes.

#### Perspectives :

Il existe encore ce jour une **grande hétérogénéité dans le dépistage des apparentés des morts-subites**, et notamment concernant le bilan réalisé, et ceci ne concerne pas uniquement la France. (22) Ceci peut s'expliquer en partie par des recommandations européennes et américaines peu précises, avec notamment l'absence de réalisation de test pharmacologique parmi celles-ci (Aucune n'est recommandée en première intention concernant les recommandations de l'AHA 2017 (20), et seul le test à l'ajmaline figure parmi

les recommandations de l'ESC 2015 mais uniquement en cas d'ECG de base suspect(14). Une mise à jour de ces recommandations semble donc nécessaire afin d'harmoniser les pratiques.

De plus, ce dépistage nécessite une **sensibilisation accrue sur tous les plans** : parmi la population générale, en faisant porter à connaissance la possibilité et l'intérêt d'un dépistage familial dans un centre d'expertise ; ensuite parmi les apparentés de mort subite, avec une prise en charge pluridisciplinaire (médicopsychosociale) en raison du fardeau que peut représenter un tel dépistage et ses possibles conséquences, et qui constitue un frein majeur à la démarche du dépistage (22) ; mais également parmi les différents corps médicaux, dont le SAMU figure en première ligne afin de signaler toute mort subite inexplicquée avant 45 ans au CPC-MS régional qu'ils sont amenés à prendre en charge.

Il existe également la place à **l'innovation**, et notamment par le progrès de l'Intelligence Artificielle afin de proposer une prévention individualisée. (4,23,24)

## Conclusions

Le dépistage des apparentés de morts subites inexplicées permet de diagnostiquer de nombreuses cardiomyopathies héréditaires. Nous avons pu montrer sur cette dernière décennie la place essentielle d'un bilan systématique, comprenant la réalisation de tests pharmacologiques à l'adrénaline et à l'ajmaline mais également la nécessité d'un dépistage exhaustif dans la famille, avec au moins 3 apparentés dépistés, améliorant le rendement diagnostic.

Cependant, ce bilan n'est encore à ce jour, non réalisée de manière systématique, et de nombreux apparentés ne donnent pas de suite à l'appel au dépistage.

Une sensibilisation au dépistage, ainsi que la réalisation systématique d'un bilan complet incluant les tests pharmacologiques aux apparentés des morts subites constituent donc les piliers d'un meilleur rendement diagnostic.



## Bibliographie :

1. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 24 nov 1998;98(21):2334-51.
2. 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*. janv 2021;18(1):e1-50.
3. Jouven X, Bougouin W, Karam N, Marijon E. [Epidemiology of sudden cardiac death: data from the Paris-Sudden Death Expertise Center registry]. *Rev Prat*. sept 2015;65(7):916-8.
4. Anys S, Marijon E, Jouven X. La mort subite de l'adulte : les 10 ans du Centre d'Expertise Mort Subite (CEMS) de Paris. *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat*. 1 mai 2022;2022(308):3-10.
5. Semsarian C, Ingles J, Wilde AAM. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *Eur Heart J*. 1 juin 2015;36(21):1290-6.
6. Behr ER, Casey A, Sheppard M, Wright M, Bowker TJ, Davies MJ, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: a national survey of sudden unexplained cardiac death. *Heart Br Card Soc*. mai 2007;93(5):601-5.
7. Basso C, Calabrese F, Corrado D, Thiene G. Postmortem diagnosis in sudden cardiac death victims: macroscopic, microscopic and molecular findings. *Cardiovasc Res*. mai 2001;50(2):290-300.
8. Shen WK, Edwards WD, Hammill SC, Bailey KR, Ballard DJ, Gersh BJ. Sudden unexpected nontraumatic death in 54 young adults: a 30-year population-based study. *Am J Cardiol*. 15 juill 1995;76(3):148-52.
9. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, Lev B, Fisman EZ, Pines A, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. *Am J Cardiol*. 15 nov 1991;68(13):1388-92.
10. Bowker TJ, Wood DA, Davies MJ, Sheppard MN, Cary NRB, Burton JDK, et al. Sudden, unexpected cardiac or unexplained death in England: a national survey. *QJM Mon J Assoc Physicians*. avr 2003;96(4):269-79.
11. Behr E, Wood DA, Wright M, Syrris P, Sheppard MN, Casey A, et al. Cardiologist assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet Lond Engl*. 1 nov 2003;362(9394):1457-9.

12. Tan HL, Hofman N, van Langen IM, van der Wal AC, Wilde AAM. Sudden unexplained death: heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. *Circulation*. 12 juill 2005;112(2):207-13.
13. 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*. sept 2017;10(9):e005236.
14. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, 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 Heart J*. 1 nov 2015;36(41):2793-867.
15. Tadros R, Nannenber EA, Lieve KV, Škorić-Milosavljević D, Lahrouchi N, Lekanne Deprez RH, et al. Yield and Pitfalls of Ajmaline Testing in the Evaluation of Unexplained Cardiac Arrest and Sudden Unexplained Death: Single-Center Experience With 482 Families. *JACC Clin Electrophysiol*. 11 déc 2017;3(12):1400-8.
16. Krahn AD, Healey JS, Chauhan VS, Birnie DH, Champagne J, Sanatani S, et al. Epinephrine infusion in the evaluation of unexplained cardiac arrest and familial sudden death: from the cardiac arrest survivors with preserved Ejection Fraction Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. oct 2012;5(5):933-40.
17. Behr ER, Scrocco C, Wilde AAM, Marijon E, Crotti L, Iliodromitis KE, et al. Investigation on Sudden Unexpected Death in the Young (SUDY) in Europe: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2 févr 2022;24(2):331-9.
18. Therasse D, Sacher F, Petit B, Babuty D, Mabo P, Martins R, et al. Sodium-channel blocker challenge in the familial screening of Brugada syndrome: Safety and predictors of positivity. *Heart Rhythm*. oct 2017;14(10):1442-8.
19. 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*. 1 déc 2018;20(12):2014-20.
20. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 25 sept 2018;138(13):e272-391.
21. Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ. Epinephrine QT Stress Testing in the Evaluation of Congenital Long-QT Syndrome. *Circulation*. 21 mars 2006;113(11):1385-92.

22. Behr ER, Scrocco C, Wilde AAM, Marijon E, Crotti L, Iliodromitis KE, et al. Investigation on Sudden Unexpected Death in the Young (SUDY) in Europe: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2 févr 2022;24(2):331-9.
23. Chang AC. Primary prevention of sudden cardiac death of the young athlete: the controversy about the screening electrocardiogram and its innovative artificial intelligence solution. *Pediatr Cardiol.* mars 2012;33(3):428-33.
24. Li ZH, Liu NG, Dong HW, Li LJ, He HH, Lin LH, et al. [Deep Learning-Based Cardiac Imaging Data Measurement and Its Application in Diagnosis of Sudden Cardiac Death]. *Fa Yi Xue Za Zhi.* août 2021;37(4):546-54.

## Annexes

### Comparaisons caractéristiques apparentés dépistés

		2014-2020 N=184	2009-2014 N=230	Total N=414	p-value
Age	N manquant	6	5	11	0.3595
	N	178	225	403	
	Min-Max	[0.01;81.00]	[0.00;94.00]	[0.00;94.00]	
	Moyenne+/-	36.97+/-18.58	38.81+/-21.12	38.00+/-20.03	
	Ecart-type	36.97+/-18.58	38.81+/-21.12	38.00+/-20.03	
	Médiane[Q1;Q3]	36.00[25.00;52.00]	36.00[22.00;56.00]	36.00[23.00;54.00]	
Sexe	N	184	230	414	0.8770
	F	101 ( 54.9%)	128 ( 55.7%)	229 ( 55.3%)	
	M	83 ( 45.1%)	102 ( 44.3%)	185 ( 44.7%)	
Symptomes	N manquant	3	0	3	0.0075
	N	181	230	411	
	Aucun	174 ( 96.1%)	203 ( 88.3%)	377 ( 91.7%)	
	Syncope	2 ( 1.1%)	5 ( 2.2%)	7 ( 1.7%)	
	Palpitations	4 ( 2.2%)	17 ( 7.4%)	21 ( 5.1%)	
	DT	0 ( 0.00%)	5 ( 2.2%)	5 ( 1.2%)	
	Autre symptôme	1 ( 0.6%)	0 ( 0.00%)	1 ( 0.2%)	
Test Ajmaline	N manquant	4	0	4	<.0001
	N	180	230	410	
	Non fait	59 ( 32.8%)	140 ( 60.9%)	199 ( 48.5%)	
	Négatif	106 ( 58.9%)	74 ( 32.2%)	180 ( 43.9%)	
	Positif	15 ( 8.3%)	16 ( 7.0%)	31 ( 7.6%)	
	Autre	0 ( 0.00%)	0 ( 0.00%)	0 ( 0.00%)	
Test Adrénaline	N manquant	4	0	4	<.0001
	N	180	230	410	
	Non fait	83 ( 48%)	157 ( 68.2%)	240(58.5%)	
	Positif	13	13	26	
	Négatif	84	59	143	
	TDR	0	0	0	
Mental stress	N manquant	3	0	3	<.0001
	N	181	230	411	
	Non fait	98 ( 54.1%)	180 ( 78.3%)	278 ( 67.6%)	
	Négatif	77 ( 42.5%)	37 ( 16.1%)	114 ( 27.7%)	
	Positif	6 ( 3.3%)	13 ( 5.7%)	19 ( 4.6%)	

Annexe 1 : Caractéristiques des apparentés dépistés

## Comparaisons caractéristiques des cas index (SCD<45 ans)

		2014-2020 N=68	2009-2014 N=64	Total N=132	p-value
Age de la MS	N manquant	0	1	1	0.0705
	N	68	63	131	
	Min-Max	[3.00;45.00]	[1.00;48.00]	[1.00;48.00]	
	Moyenne+/- Ecart-type	32.59+/-9.43	28.79+/-13.76	30.76+/-11.82	
	Médiane[Q1;Q3]	35.00[28.00;39.50]	33.00[21.00;40.00]	34.00[25.00;40.00]	
Sexe	N manquant	2	0	2	0.0055
	N	66	64	130	
	F	13 ( 19.7%)	27 ( 42.2%)	40 ( 30.8%)	
	M	<b>53 ( 80.3%)</b>	37 ( 57.8%)	90 ( 69.2%)	
Circonstance de la MS	N manquant	22	31	53	0.4488
	N	46	33	79	
	0 : NSP	14 ( 30.4%)	9 ( 27.3%)	23 ( 29.1%)	
	1 : Repos	10 ( 21.7%)	10 ( 30.3%)	20 ( 25.3%)	
	2 : Effort	3 ( 6.5%)	6 ( 18.2%)	9 ( 11.4%)	
	3 : Nocturne	16 ( 34.8%)	7 ( 21.2%)	23 ( 29.1%)	
	4 : Baignade	1 ( 2.2%)	1 ( 3.0%)	2 ( 2.5%)	
	5 : Emotion	1 ( 2.2%)	0 (0.00%)	1 ( 1.3%)	
	6 : Fièvre	1 ( 2.2%)	0 (0.00%)	1 ( 1.3%)	

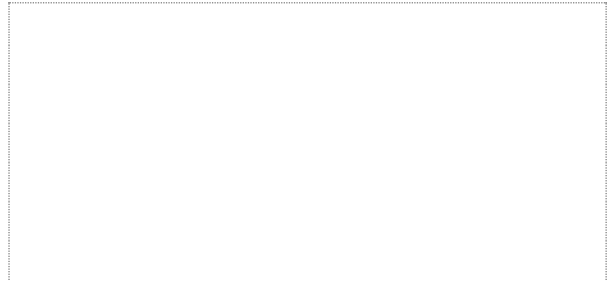
## Annexe 2 : Caractéristiques des cas index

### Le dépistage familial

		2014-2020 N=68	2009-2014 N=64	Total N=132	p-value
Diagnostic posé	N	68	64	132	0.7020
	Oui	19 ( 27.9%)	16 ( 25.0%)	35 ( 26.5%)	
	Non	49 ( 72.1%)	48 ( 75.0%)	97 ( 73.5%)	
Pathologie dépistée	N manquant	49	48	97	
	N	19	16	35	
	Brugada	9 ( 47.4%)	0 (0.00%)	9 ( 25.7%)	
	CMD	1 ( 5.3%)	0 (0.00%)	1 ( 2.9%)	
	CMH	1 ( 5.3%)	1 ( 6.3%)	2 ( 5.7%)	
	Cardiopathie	0 (0.00%)	1 ( 6.3%)	1 ( 2.9%)	
	NCVG	1 ( 5.3%)	0 (0.00%)	1 ( 2.9%)	
	QT long	0 (0.00%)	6 ( 37.5%)	6 ( 17.1%)	
	SQTL	7 ( 36.8%)	0 (0.00%)	7 ( 20%)	
	Brs	0 (0.00%)	7 ( 43.8%)	7 ( 20.0%)	
	Non compaction du VG	0 (0.00%)	1 ( 6.3%)	1 ( 2.9%)	

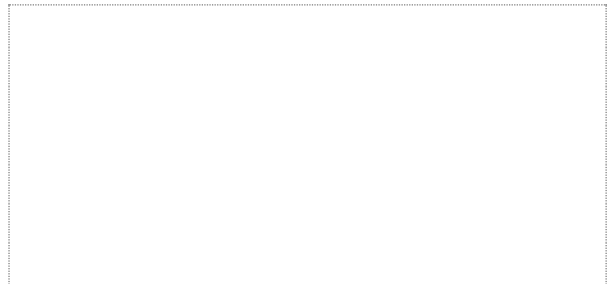
## Annexe 3 : Caractéristiques des dépistages familiaux

**Vu, le Président du Jury,**  
(tampon et signature)



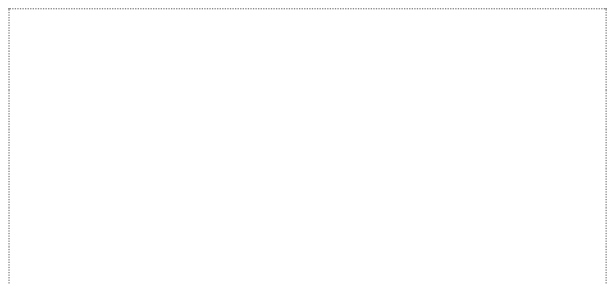
Pr Vincent PROBST

**Vu, le Directeur de Thèse,**  
(tampon et signature)



Pr Jean-Baptiste GOURRAUD

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : LE TANNO

PRENOM : Armand-Thierry

**Titre de Thèse** : Dépistage familial après une mort subite inexplicquée avant 45 ans : l'expérience du CHU de Nantes

---

### RESUME (10 lignes)

- La mort subite représente 20% des décès et se caractérise par la présence
  - de cardiomyopathie héréditaire, pour lequel un dépistage des apparentés peut être
  - proposé. Notre étude, ayant pour objectif d'évaluer les étiologies et l'intérêt
  - d'un dépistage familial après la survenue d'une mort subite chez les enfants et
  - adulte jeune avec notamment la réalisation systématique de tests pharmacologique
  - en première intention, est réalisé à partir de données monocentriques du CHU de
  - Nantes entre 2014 et 2020. Il est retrouvé un diagnostic dans 28% des familles,
  - avec une prédominance de cardiopathie rythmique. Le facteur prédictif de diagnostic
  - positif est le nombre d'apparenté dépisté. Il est également montré l'intérêt des tests
  - pharmacologique réalisés en première intention.
- 

### MOTS-CLES

MORT SUBITE ; CARDIOMYOPATHIE HEREDITAIRE ; CARDIOLOGIE ; SYNDROME DU QT LONG ; BRUGADA ; ECG ; AJMALINE ; ADRENALINE ; GENETIQUE ; INSTITUT DU THORAX ; CHU DE NANTES ; CPC-MS