



L'autopsie moléculaire de la mort subite cardiaque : de la salle d'autopsie au cabinet du praticien

La mort subite cardiaque est l'une des causes les plus fréquentes de décès dans le monde occidental et son étiologie varie selon l'âge du patient. Toutes les cardiopathies ne laissent pas nécessairement de traces macro- ou microscopiques visibles à l'autopsie. Toutefois, certaines possèdent une origine génétique (notamment les canalopathies et les cardiomyopathies hypertrophiques), aujourd'hui identifiable par diverses méthodes d'analyses. Ainsi, les analyses génétiques (autopsie moléculaire) sont d'un grand intérêt dans le domaine de la médecine légale, non seulement pour identifier la pathologie cardiaque exacte à l'origine d'un décès mais également pour prévenir la survenue de nouveaux décès au sein d'une famille souffrant d'une cardiopathie héréditaire.

La mort subite cardiaque est considérée comme la plus importante cause de décès dans les pays occidentaux. En Suisse, selon les données de l'Office fédéral des statistiques, les maladies cardiovasculaires représentent les causes de décès les plus fréquentes chez les hommes comme chez les femmes (environ 40% des décès).

Rev Med Suisse 2008; 4: 1590-3

K. Michaud
M. D. M. Lesta
F. Fellmann
P. Mangin

Molecular autopsy of sudden cardiac death: from postmortem to clinical approach

Sudden cardiac death is one of the most prevalent cause of death in developed countries. Its aetiology varies according to the age. Some cardiac diseases may explain sudden death with minimal or no anatomic findings. However, many cardiac diseases, as for example channelopathies and hypertrophic cardiomyopathy have a genetic basis. Therefore genetic analyses (molecular autopsy) are becoming a useful tool in forensic medicine to identify the cause of sudden cardiac death and to improve the early diagnosis of asymptomatic carriers among relatives.

MORT SUBITE CARDIAQUE : DÉFINITION

Selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé, la mort subite cardiaque survient au cours de l'heure qui suit l'apparition des premiers symptômes. Cette définition est applicable dans la pratique de la médecine légale avec une certaine réserve, car les délais entre les premiers symptômes et le décès demeurent quelquefois inconnus. En effet, il arrive que la personne décédée soit découverte plusieurs heures ou plusieurs jours après la mort.

CAUSES DE LA MORT SUBITE CARDIAQUE

Chez les personnes âgées, la mort subite cardiaque est dans la plupart des cas la conséquence d'une cardiopathie ischémique. Le praticien, connaissant bien son patient, va considérer, à juste titre, ce décès comme une mort naturelle et ne va demander que très rarement une autopsie médicale. Cependant, la mort subite cardiaque peut être le premier symptôme de la maladie responsable du décès et ceci essentiellement chez les patients plus jeunes. N'ayant pas de notion d'une maladie préexistante et considérant le jeune âge de la victime, le praticien appelé à constater le décès conclut habituellement à une mort inexpliquée. Dans une telle situation, suivant les obligations légales, le décès est annoncé à une autorité compétente (juge d'instruction). Pour certains cas, la cause du décès peut être alors établie sur la base d'une autopsie. Les causes les plus fréquemment observées dépendent de l'âge de la victime. D'après notre expérience, en accord avec les données de la littérature, il ressort que chez une victime âgée de plus de 35 ans, il s'agit des cardiopathies ischémiques, se manifestant à l'autopsie le plus fréquemment par une thrombose coronarienne ou un



infarctus constitué. Chez un enfant ou un jeune adulte, les cardiomyopathies sont la première cause de mort subite cardiaque, suivies des cardiopathies ischémiques, des maladies valvulaires et des pathologies des voies de conduction cardiaque. Parfois cependant, l'autopsie classique des jeunes victimes d'une mort présumée cardiaque ne permet pas de poser de diagnostic, malgré des analyses complémentaires extensives. Selon la littérature, le pourcentage d'autopsies de jeunes pour lesquels la cause du décès n'a pas été établie grâce à une autopsie classique se situe entre 6 et 40% (figure 1).¹⁻³ Ces décès sont considérés aujourd'hui comme secondaires à une arythmie, elle-même consécutive à une canalopathie, avec une prédisposition génétique présumée.

CARDIOMYOPATHIES – QUOI DE NEUF?

En 1980, les cardiomyopathies étaient définies comme des maladies du muscle cardiaque d'origine indéterminée, classifiées comme hypertrophiques, dilatées ou restrictives. Plus tard, en 1995, la dysplasie arythmogène du ventricule droit a été décrite. En 2006, avec les progrès faits dans le domaine de la biologie moléculaire, aussi bien la définition que la classification des cardiomyopathies ont été révisées.⁴ Les cardiomyopathies sont définies actuellement comme un groupe hétérogène de maladies du myocarde, associées à une défaillance mécanique et/ou une dysfonction électrique, qui s'expriment habituellement (mais pas nécessairement) par une hypertrophie ou une dilatation et qui sont la conséquence de différentes causes, fréquemment génétiques. Les cardiomyopathies peuvent être limitées au cœur ou faire partie d'une maladie systémique menant souvent à une mort cardiaque ou à une insuffisance cardiaque progressive. Elles sont classifiées aujourd'hui comme primaires ou secondaires. Parmi les primaires, on trouve les cardiomyopathies génétiques, acquises ou mixtes. Ce sont les cardiomyopathies primaires génétiques qui sont les plus fréquemment observées dans la pratique médico-légale. Dans ce groupe se trouvent la cardiomyopathie hypertrophique, la dysplasie arythmogène du ventricule droit, la non-compaction du ventricule gauche, les troubles de la conduction cardiaque comme la maladie de Lenègre, les cardiomyopathies mitochondriales et, finalement, le groupe des canalopathies incluant le syndrome du QT long, le syndrome du QT court, la tachycardie ventriculaire polymorphique catécholaminergique et le syndrome de Brugada. Parmi les mixtes, mentionnons la cardiomyopathie dilatée et parmi les acquises, la myocardite (c'est-à-dire, la cardiomyopathie inflammatoire).

CARDIOMYOPATHIE HYPERTROPHIQUE

Il s'agit d'une cardiomyopathie génétiquement déterminée avec une transmission autosomique dominante, relativement fréquemment observée. Sa prévalence est estimée à environ 1/500 dans la population générale. Cliniquement hétérogène, elle est à l'origine de nombreuses morts subites chez les jeunes et chez les sportifs. Son substrat morphologique à l'autopsie peut être varié mais se manifeste en général comme une hypertrophie du ventri-

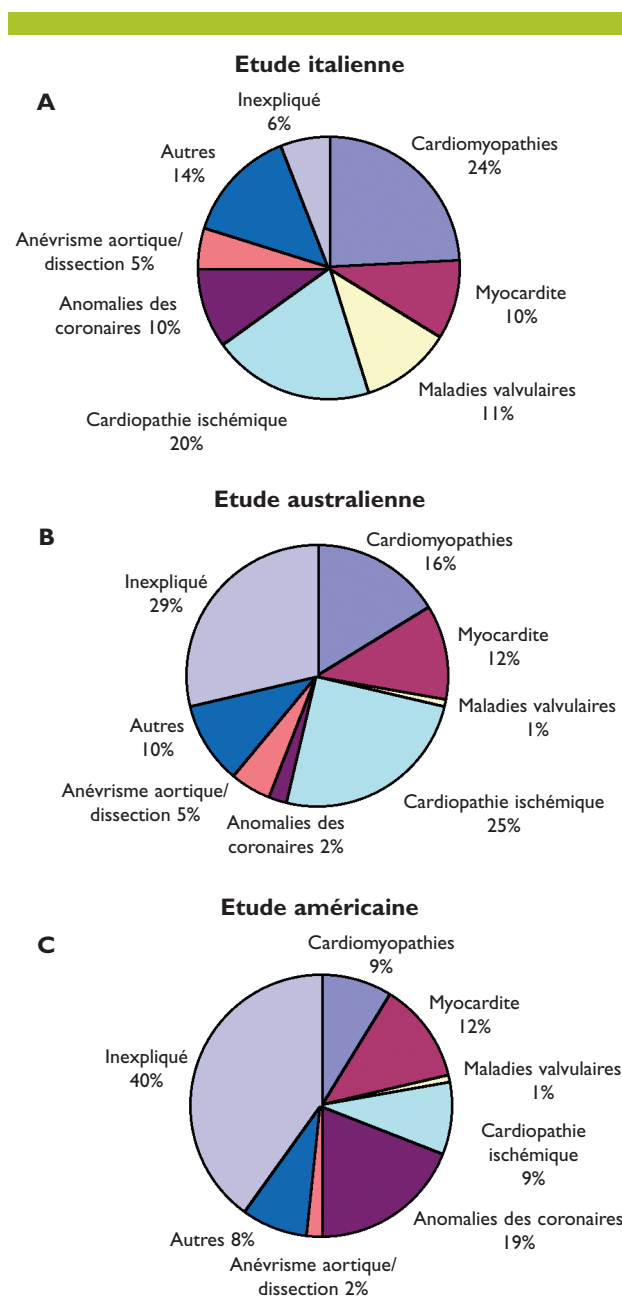


Figure 1. Cause des morts subites cardiaques dans trois études

A : étude italienne (Corrado et coll., 2001) 273 cas, âge moyen 24 ans ;
B : étude australienne (Puranik et coll., 2005) 241 cas, âge moyen 27 ans ;
C : étude américaine (Eckart et coll., 2004) 108 cas, âge moyen 19 ans.

cule gauche avec un épaississement de sa paroi. Au niveau génétique, il existe également une très grande hétérogénéité et près de 500 mutations dans au moins seize gènes ont été rapportées.

CANALOPATHIES

Ce groupe inclut des cardiomyopathies génétiquement déterminées, souvent avec une transmission autosomique dominante. La fréquence du syndrome du QT long et de Brugada dans la population générale est estimée à envi-



ron 1-2/5000. Les canalopathies ne laissent pas de traces aux examens macro- et microscopiques de l'autopsie classique ainsi qu'aux analyses complémentaires standards (comme les analyses toxicologiques). Près de dix gènes sont actuellement identifiés dans le syndrome du QT long, les gènes *SCN5A*, *KCNQ1* et *KCNH2* rendant compte de la majorité des cas. Des mutations de *SCN5A* sont présentes dans environ 20% des cas de syndrome de Brugada.

SITUATION PARTICULIÈRE D'APPARITION DE LA MORT SUBITE CARDIAQUE

Dans certaines situations, une arythmie cardiaque peut induire un malaise ayant, selon les circonstances, des conséquences graves ou même être à l'origine d'un enchaînement menant au décès, comme une noyade ou une perte de maîtrise d'un véhicule. Les études rétrospectives effectuées sur les victimes de noyade ont démontré la présence des mutations décrites chez des patients présentant un syndrome du QT long cliniquement diagnostiqué.⁵

MORT SUBITE DU NOURRISSON ET MORT SUBITE CARDIAQUE

Il est évident que la mort subite d'un nourrisson (*Sudden Infant Death Syndrome*; SIDS), comme par ailleurs la plupart des morts subites, est un événement tragique pour tous, en premier lieu pour les parents. Pour plusieurs praticiens confrontés avec un tel décès, il semble encore souvent inadéquat de proposer aux parents en détresse une autopsie. Ceci d'autant plus qu'il s'agira d'une autopsie médico-légale considérée comme plus traumatisante du point de vue psychologique (intervention de la police et de la justice). Cependant, l'expérience des pathologues est différente. Même des années après le décès, il arrive que des parents reviennent avec des questions auxquelles il est impossible de répondre sans autopsie. C'est uniquement après un tel examen, suivi par des analyses complémentaires, que certaines hypothèses peuvent être écartées, comme une intoxication ou une suspicion de maltraitance. L'examen de l'endroit et des circonstances de la découverte peut évoquer une asphyxie accidentelle. Ceci est d'autant plus important dans des situations où le décès de l'enfant est constaté chez un tiers, comme une maman de jour ou une garderie. Il est également intéressant de noter qu'une récente étude multicentrique effectuée en Allemagne⁶ démontre que pour plus de 83% de parents d'enfants décédés d'un SIDS, l'autopsie est une aide dans le processus de deuil. Dans 17% des cas, les parents, qui étaient opposés à l'autopsie directement après le décès, l'ont trouvée utile plus tard.

Toutefois, il est vrai que l'autopsie ne pourra pas répondre à toutes les questions. Pour certains praticiens, confrontés à des cas de nourrissons décédés subitement, il a été certainement très décevant d'obtenir un rapport d'autopsie concluant que la cause du décès n'a pas été établie. Cependant, une évolution a été faite, notamment dans les techniques de biologie moléculaire. Tester et coll. ont estimé qu'environ 5-10% des SIDS seraient la conséquence de défaillances des canaux sodiques.⁷ Une prévalence éle-

vée de myocardites virales a également pu être démontrée sur la base des analyses par PCR, associées à des techniques immunohistochimiques.^{8,9} Les actuelles recommandations concernant les autopsies en cas de mort subite du nourrisson tiennent compte de ces progrès.^{10,11} En appliquant ces recommandations, il est possible aujourd'hui de diminuer le nombre de cas restant inexpliqués, sans pour autant prétendre pouvoir les résoudre tous.

AUTOPSIE MOLÉCULAIRE

Depuis quelques années, le terme d'autopsie moléculaire est apparu, signifiant une analyse génétique effectuée sur du matériel biologique prélevé en post mortem. Ces analyses, comme l'autopsie classique, visent à établir la cause du décès. Plusieurs études génétiques ont été effectuées après des autopsies qualifiées de «négatives», c'est-à-dire sans cause de décès identifiée.^{7,12-14} Ces études ont mis en évidence l'existence de mutations responsables de syndromes connus par les cliniciens comme celui du QT long ou la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique.

L'autopsie moléculaire est un examen relativement récent, encore onéreux et effectué dans le cadre de la recherche scientifique. Il n'est pas possible d'examiner tous les gènes impliqués dans les cardiomyopathies connues. En pratique, pour des autopsies effectuées en Suisse romande, il existe deux moyens: 1) en cas de suspicion de canalopathie, rechercher des mutations dans les gènes *SCN5A*, *KCNQ1* et *KCNH2* dans le service de génétique médicale de Lausanne, dans le cadre du projet de recherche Cardiogène financé par Cardiomet et 2) évaluer la présence de mutations dans douze gènes de cardiomyopathie hypertrophique, à l'aide d'une puce de reséquençage d'ADN développée par le Service de médecine génétique de Genève.

ASPECT JURIDIQUE DES ANALYSES GÉNÉTIQUES PRATIQUÉES EN POST MORTEM

L'autopsie médico-légale a pour but de déterminer la cause du décès et de rechercher d'éventuels indices suggérant l'intervention d'une tierce personne. L'autopsie moléculaire représente un outil diagnostique nécessaire pour la détection des canalopathies et est très utile pour la confirmation de la cardiomyopathie hypertrophique. En Suisse, des analyses génétiques peuvent être effectuées dans le cadre d'une autopsie médico-légale sous le mandat d'un magistrat. En effet, le consentement de la personne décédée ou de ses proches n'est pas nécessaire pour pouvoir pratiquer une autopsie médico-légale. En revanche, dans le cadre d'une recherche rétrospective ou pour pratiquer une autopsie médicale, un consentement explicite est obligatoire avant de procéder à des analyses génétiques.

COLLABORATION MULTIDISCIPLINAIRE ET PRÉVENTION DE LA MORT SUBITE

L'époque, où l'on s'imaginait le médecin légiste passant son temps dans une salle d'autopsie lugubre, a heureuse-



ment bien évolué. L'image de ce dernier aux yeux du grand public a été certainement influencée par les séries télévisées comme «Les experts». Cette influence, bien que ne correspondant pas totalement à la réalité, parle surtout d'un rapprochement avec la criminalistique. Au CHUV, une collaboration a été instaurée avec d'autres spécialités de la médecine, notamment la génétique médicale et la cardiologie. Considérant les travaux de recherche dans le domaine des maladies cardiovasculaires, il serait impossible de ne pas en tenir compte dans la prise en charge des proches de victimes d'une mort subite cardiaque présumée. D'après l'étude de Hofman, une maladie cardiaque génétiquement déterminée est présente dans 50-60% des morts subites cardiaques chez les enfants.¹⁵ D'après des études britannique et néerlandaise, il ressort que respectivement 22 et 28% des apparentés du premier degré des victimes d'une mort subite inexpliquée sont porteurs d'une maladie cardiaque héréditaire.^{16,17} L'origine génétique de plusieurs pathologies responsables de morts subites implique la mise en place de mesures de prévention pour les proches, afin d'éviter d'autres décès.

CONCLUSION

Il nous semble évident que l'autopsie d'une victime de mort subite présumée cardiaque est nécessaire, non seulement pour comprendre la cause du décès d'un enfant ou d'un jeune, mais aussi à titre préventif. En effet, au vu de l'origine génétique de plusieurs pathologies cardiaques pouvant induire une mort subite, l'autopsie permettrait, dans un grand nombre de cas, de poser un diagnostic et de mettre en place un suivi adéquat pour les proches afin d'éviter d'autres décès. En ce qui concerne ceux restant

inexpliqués, des prélèvements de tissus pour d'éventuelles analyses ultérieures peuvent être effectués. ■

Implications pratiques

- > La mort subite cardiaque peut être le premier symptôme de la maladie responsable du décès chez des patients jeunes ou même chez des nourrissons (SIDS)
- > L'autopsie d'une victime de mort subite présumée cardiaque est essentielle pour déterminer la cause du décès
- > Plusieurs pathologies cardiaques à l'origine d'une mort subite sont génétiquement déterminées
- > L'autopsie moléculaire représente un nouvel outil diagnostique
- > La prise en charge adéquate des apparentés des victimes d'une mort subite cardiaque est nécessaire pour prévenir de nouveaux décès

Adresses

Drs Katarzyna Michaud et Maria del Mar Lesta
Unité de médecine forensique
Pr Patrice Mangin
Centre universitaire romand de médecine légale
Rue du Bugnon 21, 1005 Lausanne
Katarzyna.Michaud@chuv.ch
Maria-Del-Mar.Lesta@chuv.ch
Patrice.Mangin@chuv.ch

Dr Florence Fellmann
Service de génétique médicale
CHUV, 1011 Lausanne
Florence.Fellmann@chuv.ch

Bibliographie

- 1 Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovascular Research* 2001;50:399-408.
- 2 Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, et al. Sudden death in young adults: A 25-year review of autopsies in military recruits. *Ann Intern Med* 2004;141:829-34.
- 3 Puranik R, Chow CK, Duffou JA, Kilborn MJ, McGuire MA. Sudden death in the young. *Heart Rhythm* 2005; 2:1277-82.
- 4 ** Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American heart association scientific statement from the Council on clinical cardiology, Heart failure and transplantation committee; Quality of care and outcomes research and functional genomics and Translational biology interdisciplinary working Groups; and Council on epidemiology and prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.
- 5 Lunetta P, Levo A, Mannikko A, Penttila A, Sajantila A. Death in bathtub revisited with molecular genetics: A victim with suicidal traits and a LQTS gene mutation. *Forensic Sci Int* 2002;130:122-4.
- 6 * Vennemann MM, Rentsch C, Bajanowski T, Zimmer G, Vennemann MMT. Are autopsies of help to the parents of SIDS victims? A follow-up on SIDS families. *Int J Legal Med* 2006;120:352-4.
- 7 Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: How significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovascular Research* 2005;67:388-96.
- 8 Baasner A, Dettmeyer R, Graebe M, et al. PCR-based diagnosis of enterovirus and parvovirus B19 in paraffin-embedded heart tissue of children with suspected sudden infant death syndrome. *Lab Invest* 2003; 83:1451-5.
- 9 Dettmeyer R, Baasner A, Schlamann M, et al. Role of virus-induced myocardial affections in sudden infant death syndrome: A prospective postmortem study. *Pediatr Res* 2004;55:947-52.
- 10 * Wedekind H, Schulze-Bahr E, Debus V, et al. Cardiac arrhythmias and sudden death in infancy: Implication for the medicolegal investigation. *Int J Legal Med* 2007;121:245-57.
- 11 Bajanowski T, Vege A, Byard RW, et al. Sudden infant death syndrome (SIDS) – standardised investigations and classification: Recommendations. *Forensic Sci Int* 2007;165:129-43.
- 12 Tester DJ, Dura M, Carturan E, et al. A mechanism for sudden infant death syndrome (SIDS): Stress-induced leak via ryanodine receptors (see comment). *Heart Rhythm* 2007;4:733-9.
- 13 Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem long QT syndrome genetic testing for sudden unexplained death in the young. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:240-6.
- 14 Chugh SS, Senashova O, Watts A, et al. Postmortem molecular screening in unexplained sudden death. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1625-9.
- 15 Hofman N, Tan HL, Clur SA, et al. Contribution of inherited heart disease to sudden cardiac death in childhood. *Pediatrics* 2007;120:e967-73.
- 16 Behr E, Wood DA, Wright M, et al. Cardiological assessment of first-degree relatives in sudden arrhythmic death syndrome. *Lancet* 2003;362:1457-9.
- 17 * 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;112:207-13.

* à lire

** à lire absolument