

M/S : médecine sciences



Aspects moléculaires de la mort subite de l'adulte **Molecular aspects of sudden cardiac death**

Denis Escande

Volume 20, Number 6-7, juin–juillet 2004

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/008674ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Escande, D. (2004). Aspects moléculaires de la mort subite de l'adulte. *M/S : médecine sciences*, 20(6-7), 623–625.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2004

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

Érudit

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

Aspects moléculaires de la mort subite de l'adulte

Denis Escande

Inserm U.533, Institut du thorax,
Faculté de Médecine,
CHU Hôtel Dieu,
1, place Alexis Ricordeau,
44093 Nantes Cedex 1, France.
denis.escande@nantes.inserm.fr



> La cause la plus fréquente de décès dans les pays industrialisés demeure la mort subite liée à la maladie coronarienne. Dans la région de Maastricht [1], 1 décès sur 5 survenant à l'extérieur de l'hôpital est imputable à une mort subite. Dans 75 % à 80 % des cas de mort subite d'origine cardiovasculaire, le rythme cardiaque enregistré est la fibrillation ventriculaire. Dans 5 % à 10 % des cas, la mort subite survient en l'absence d'atteinte coronarienne ou d'insuffisance cardiaque. Plus rarement, l'origine de la mort subite est génétique, liée à la mutation de gènes impliqués dans l'électrogenèse cardiaque. Des maladies monogéniques de transmission mendélienne (Tableau 1) sont à l'origine de morts subites.

Torsades de pointes

Ce trouble du rythme ventriculaire grave initialement décrit par F. Dessertenne [2] se distingue de la fibrillation ventriculaire par son caractère réversible et par son mécanisme. Toute altération allongeant la repolarisation cardiaque, mesurée par la durée de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, peut entraîner des torsades-de-pointes, qui sont caractérisées par une variation rapide de l'axe électrique du cœur et par une baisse importante du débit cardiaque. La repolarisation des myocytes cardiaques étant sous la dépendance de courants potassiques, on comprend aisément que les mutations affectant les gènes codant pour les canaux potassiques du myocarde (*KCNQ1*, *KCNE1*, *KCNH2*) et conduisant à une perte de fonction puissent être responsables d'un syndrome du QT long congénital. De la même façon, des

mutations du canal sodique principal du myocarde, codé par le gène *SCN5A*, et conduisant à un gain de fonction, peuvent aussi être en cause. Notre laboratoire a récemment démontré la responsabilité, dans le syndrome du QT long congénital [3], du gène codant pour l'ankyrine B, une protéine d'ancrage de nombreux canaux ioniques (→).

On rapproche du syndrome du QT long congénital la prédisposition génétique qui rend une proportion inconnue de la population généralement sensible aux nombreux médicaments bloquant de façon indésirable les canaux potassiques du myocarde et donnant lieu à des torsades-de-pointes (QT long acquis). Les anomalies génétiques à l'origine à cette hypersensibilité ne sont pas connues et pourraient être distinctes de celles affectant les gènes responsables du QT congénital.

Tachycardie ventriculaire et fibrillation ventriculaire d'origine génétique

Ces deux troubles du rythme mettent en jeu le pronostic vital et entraînent un effondrement du débit cardiaque. Contrairement à la torsade-de-pointes, la fibrillation ventriculaire (FV) est un trouble du rythme peu réversible. Elle peut être l'évolution ultime d'une tachycardie ventriculaire (TV) ou d'une torsade-de-pointe, ou survenir de façon inaugurale. Dans un contexte génétique, TV et FV peuvent être observées chez des patients dont le myocarde est structurellement normal ou, à l'inverse, structurellement anormal.

La survenue de TV et de FV en l'absence d'atteinte structurelle du myocarde peut être la conséquence d'un syndrome de Brugada [4], caractérisé par une surélévation du segment ST à l'ECG associée à un aspect de bloc de branche droite [5] (anomalie de la conduction électrique au sein du ventricule droit). Chez 15 % à 20 % des patients atteints du syndrome de Brugada, des mutations du gène *SCN5A* conduisent à une perte de fonction de la protéine, le gène morbide étant inconnu chez le reste des patients. Le mécanisme par lequel la perte de fonction du canal sodique engendre des troubles du rythme ventriculaire est encore discuté. On sait cependant depuis longtemps que les médicaments anti-arythmiques de classe I, qui bloquent les canaux sodiques, ont aussi, paradoxalement, un effet pro-arythmique marqué. Les TV catécholergiques surviennent typiquement à l'effort ou au cours du stress. Elles sont liées à des mutations du gène *RyR2*, qui code pour un canal calcique intracellulaire localisé dans la membrane du réticulum sarcoplasmique [6] (récepteur de la ryanodine), ou à des mutations du gène *CASQ2*, qui code pour la calséquestrine [7], une protéine de stockage du calcium dans le réticulum sarcoplasmique. Les TV et FV survenant dans un myocarde structurellement anormal peuvent être liées à une dysplasie arythmogène du ventricule droit, pour laquelle plusieurs locus morbides ont été identifiés [8], ou à une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée [9], dont le potentiel arythmogène est bien connu et possiblement lié à une altération de l'énergétique cellulaire [10].

(→) m/s
2004, n° 4,
p. 437

Blocs de conduction d'origine génétique

Dès les années 1970, les enquêtes familiales réalisées chez des patients porteurs de blocs bifasciculaires ou de bloc complets ont suggéré la participation de facteurs génétiques dans la physiopathologie de formes rares de troubles conductifs [11]. En 1995, un premier locus morbide a été déterminé en 19q13.2-13.3 [12]. Plus récemment, notre laboratoire a identifié le premier gène impliqué dans des troubles conductifs progressifs dont le phénotype est proche de la description classique de la maladie de Lenègre [13, 14] (*Encadré*). Dans la famille étudiée, l'anomalie génétique consistait en une délétion de l'exon 22 du gène *SCN5A*, qui conduit à une pro-

téine non fonctionnelle. La perte de 50 % des protéines *SCN5A* fonctionnelles (haplo-insuffisance) conduit à des anomalies modérées à l'ECG, qui ne se révèlent qu'à l'âge adulte et ne donnent lieu que chez les sujets âgés à des troubles conductifs suffisamment sévères pour justifier l'implantation d'un *pace-maker*.

Un même gène, plusieurs maladies

Ainsi, le même gène *SCN5A* peut être responsable du syndrome du QT long (gain de fonction de *SCN5A*, risque associé de torsades-de-pointes), d'un syndrome de Brugada (perte de fonction de *SCN5A*, risque associé de fibrillation ventriculaire) ou d'un trouble isolé de la conduction (perte de fonction, risque associé de bloc auriculoventriculaire de haut degré, c'est-à-dire d'une interruption de la

conduction nerveuse entre oreillettes et ventricules) (*Encadré*). Le plus étonnant est que ces syndromes sont capables de se combiner. Des mutations de *SCN5A* peuvent ainsi donner les associations suivantes : syndrome du QT long congénital + syndrome de Brugada [15], syndrome de Brugada + maladie de Lenègre [16], syndrome du QT long congénital + syndrome de Brugada + maladie de Lenègre [17].

Qu'avons-nous appris ?

L'électrophysiologie est une discipline particulière par le *continuum* d'informations qu'elle fournit à des niveaux très différents, moléculaire (*patch-clamp*), cellulaire (potentiels d'action) ou intégré (ECG). Dans ce *continuum* d'infor-

Syndrome		Locus	Transmission	Gène	Protéine	Fonction
QT long congénital (LQT)						
Syndrome de Romano-Ward	LQT1	11p15.5	AD	<i>KCNQ1</i>	KvLQT1	Courant IKs
	LQT2	7q35-36	AD	<i>KCNH2</i>	HERG	Courant IKr
	LQT3	3p21-23	AD	<i>SCN5A</i>	SCN5A	Courant INa
	LQT4	4q25-27	AD	<i>AnkB</i>	Ankyrine B	Ancrage
	LQT5	21q22	AD	<i>KCNE1</i>	minK (ou IsK)	Courant IKs
	LQT6	21q22	AD	<i>KCNE2</i>	MiRP	?
	LQT7*	17q23-24	AD	<i>KCNJ2</i>	Kir2.1	Courant IK1
Syndrome de Jervell et Lange-Nielsen	JLN1	11p15.5	AR	<i>KCNQ1</i>	KvLQT1	Courant IKs
	JLN2	21q22	AR	<i>KCNE1</i>	minK (ou IsK)	Courant IKs
Syndrome de Brugada (SB)						
Syndrome de Brugada (SB)	SB1	3p21-23	AD	<i>SCN5A</i>	SCN5A	Courant INa
	SB2	3p22-25	AD	?	?	?
Blocs de conduction héréditaires (BCH)						
Blocs de conduction héréditaires (BCH)	BCH1	19q13.2-13.3	AD			
	BCH2	3p21-23	AD	<i>SCN5A</i>	SCN5A	Courant INa
Tachycardie ventriculaires catécholergiques (TVc)						
Tachycardie ventriculaires catécholergiques (TVc)	TVc1	1q42.1-q43	AD	<i>RyR2</i>	Ryanodine R	Calcium
	TVc2	1p13.3-p11	AR	<i>CASQ2</i>	Calséquestrine	Calcium
Fibrillations auriculaires familiales (FAF)						
Fibrillations auriculaires familiales (FAF)	FAF1	10q22-24	AD	?	?	?
	FAF2	11p15.5	AD	<i>KCNQ1</i>	KvLQT1	Courant IKs
Dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA)						
Dysplasie ventriculaire droite arythmogène (DVDA)	DVDA1	14q23-24	AD	?	?	
	DVDA2	1q42.1-q43	AD	<i>RyR2</i>	Ryanodine R	Calcium
	DVDA3	14q12-q22	AD	?	?	?
	DVDA4	2q32.1-q32.3	AD	?	?	?
	DVDA5	3p23	AD	?	?	?
	DVDA6	10p12-p14	AD	?	?	?
	Maladie de Naxos	17q21	AR	<i>PLAK</i>	Plakoglobine	Adhérence

Tableau I. Troubles du rythme et de la conduction d'origine génétique. AD : transmission autosomique dominante; AR : transmission autosomique récessive; calcium : protéine impliquée dans le métabolisme intracellulaire du calcium. HERG : *human ether a-go-go related-gene*; IK1 : *inward rectifier K⁺ current*; IKr, IKs : *rapidly or slowly activating delayed rectifier K⁺ current*; INa : *inward Na⁺ current*; Kir : *inward rectifier potassium channel*, 2.1 (famille 2, sous famille 1); KvLQT1 : *voltage-gated potassium channel* LQT1; MinK : *minimal potassium channel*; MiRP : *minK-related protein*. *LQT7 est associé à une paralysie périodique et à un dysmorphisme dans le cadre du syndrome d'Andersen.



LES BLOCS AURICULOVENTRICULAIRES

Dans ces troubles, l'influx électrique partant des oreillettes ne peut arriver aux ventricules ou y arrive avec retard, il est bloqué :

- dans le bloc auriculoventriculaire de 1^{er} degré, l'influx est simplement ralenti dans son trajet de l'oreillette vers le ventricule. Ce phénomène se traduit graphiquement sur l'électrocardiogramme par un allongement de l'espace PR (délai entre la dépolarisation des oreillettes et celle des ventricules) ;
- dans le bloc auriculoventriculaire de 2^e degré, l'influx est ralenti de plus en plus au fil des contractions, jusqu'à ce qu'intervienne une disjonction électrique, et ainsi de suite : ce sont les périodes de Luciani-Wenckebach ;
- dans le bloc auriculoventriculaire de 3^e degré, l'influx n'arrive jamais aux ventricules. Les oreillettes battent pour leur compte, les ventricules battent lentement à leur rythme : c'est la maladie du pouls lent permanent.

La maladie de Lenègre est une affection dégénérative survenant chez des patients âgés de plus de 60 ans. L'évolution vers un bloc auriculoventriculaire paroxystique ou permanent est possible, avec des épisodes de syncopes imposant l'implantation d'un stimulateur cardiaque.

mations, les maladies génétiques affectant le rythme cardiaque permettent de faire le lien entre altérations moléculaires et troubles cliniques. La perte de fonction du gène *KCNQ1*, qui code pour un canal potassique repolarisant, conduit très logiquement à un syndrome

de QT long congénital. De la même façon, une mutation avec gain de fonction de *KCNQ1* conduit très logiquement, du fait du raccourcissement des périodes réfractaires atriales (de l'oreillette), à des fibrillations auriculaires familiales [18]. L'analyse des causes génétiques de

la mort subite a confirmé la responsabilité des anomalies du métabolisme intracellulaire du calcium dans la genèse des troubles du rythme graves ventriculaires (gènes *RyR2*, *CASQ2*, *AnkB...*). Elle a aussi confirmé ce que nous savions, c'est-à-dire que les troubles du rythme pouvaient naître de troubles de la conduction (*SCN5A*).

Les troubles du rythme (tachycardie ventriculaire) d'origine génétique responsables de morts subites ne touchent qu'une petite fraction des patients atteints de troubles du rythme qui, dans leur grande majorité, sont liés à des pathologies acquises. Néanmoins, cette analyse génétique éclaire singulièrement la physiopathologie des troubles du rythme et permet d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques. En pratique clinique, elle permet d'identifier et de traiter les patients à risque dans une fratrie, et en cela de sauver des vies. ♦

Molecular aspects of sudden cardiac death

RÉFÉRENCES

1. De Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 1500-5.
2. Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables. *Arch Mal Cœur* 1966 ; 9 : 263-5.
3. Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003 ; 421 : 634-9.
4. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 20 : 1391-6.
5. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggreff M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002 ; 106 : 2514-9.
6. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001 ; 103 : 196-200.
7. Lahat H, Pras E, Olender T, et al. A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001 ; 69 : 1378-4.
8. Danielli GA, Rampazzo A. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2002 ; 17 : 218-21.
9. Roberts R, Schwartz K. Myocardial diseases. *Circulation* 2000 ; 102 (suppl 4) : IV3 4-9.
10. Javadpour MM, Tardiff JC, Pinz I, et al. Decreased energetics in murine hearts bearing the R92Q mutation in cardiac troponin T. *J Clin Invest* 2003 ; 11 : 768-75.
11. Morgan CM, Gray KE, Robb GH. A survey of familial heart block. *Br Heart J* 1974 ; 36 : 693-6.
12. Brink PA, Ferreira A, Moolman JC, et al. Gene for progressive familial heart block type I maps to chromosome 19q13. *Circulation* 1995 ; 91 : 1633-40.
13. Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, et al. Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet* 1999 ; 23 : 20-1.
14. Probst V, Kyndt F, Potet F, et al. Haploinsufficiency in combination with aging causes SCN5A-linked hereditary Lenegre disease. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 41 : 643-52.
15. Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP, et al. A single Na⁺ channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res* 1999 ; 85 : 1206-13.
16. Kyndt F, Probst V, Potet F, et al. Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation* 2001 ; 104 : 3081-6.
17. Grant AO, Carboni MP, Neplioueva V, et al. Long QT syndrome, Brugada syndrome, and conduction system disease are linked to a single sodium channel mutation. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 1201-9.
18. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003 ; 299 : 251-4.