UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2018 N° 2018-94

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : Cardiologie et maladies cardiovasculaires

par

Coline LELARGE

Née le 02 Octobre 1990 à Blois

Présentée et soutenue publiquement le 14 septembre 2018

Etude phénotypique d'un nouveau variant sur le gène de l'α-actinine 2, responsable de mort subite

Président : Monsieur le Professeur PROBST Vincent

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur GOURRAUD Jean-Baptiste

Remerciements

Aux membres de mon jury,

Monsieur le Professeur Probst, pour me faire l'honneur de présider mon jury, mais également pour votre écoute attentionnée durant cet internat,

Je remercie le professeur Trochu, le Professeur Bezieau et le Docteur LeGloan d'avoir accepté de juger mon travail,

Au Docteur Gourraud, pour avoir guidé mon travail malgré un timing parfois serré,

Aux équipes rencontrées lors de mon internat,

Merci au Professeur Trochu, au Professeur LeTourneau, au Professeur Guerin pour leur riche enseignement au cours de ces années d'internat,

Merci à toutes les équipes avec lesquelles j'ai pu travailler, et plus particulièrement … l'équipe de Saint-Nazaire, qui m'a offert ma première vision de la cardiologie, sous le signe de la bonne humeur et de l'entraide.

Aux praticiens qui m'ont appris,

Merci Laurianne pour ta grande bienveillance qui est toujours un exemple, Claire pour la cardiologie en tongues, Vincent pour m'avoir appris à « ne pas être inquiète », Mag … ouille ouille ouille … ! Caro, pour un topo inoubliable (☺), Justine et Julien pour ce semestre merveilleux – mon carnet s'en souviendra !, Olivier pour m'avoir toujours guidée - souvent secourue – et pour continuer à le faire (!).

A toutes les équipes paramédicales, qui m'ont toujours épaulée, et avec lesquelles nous avons partagé bien plus que des petits déjeuners.

A mes cointernes,

Ma promo, ces 4 années à vos côtés auront semblé plus courtes grâce à vous. Merci à Lara et David pour ce semestre en fanfare, à Chamois d'avoir toujours su nous surprendre (et quelles surprises !), merci à Mathilde pour ces deux semestres partagés, PE et Mickael, vous méritez votre apparition en vous joignant à nous, par votre humour unique !

A tous les autres, mais surtout aux premiers pour m'avoir donné une définition de l'esprit d'équipe, et également au derniers, qui ont participé par leur patience à la rédaction de cette thèse.

Aux patients, qui ont toléré notre jeunesse, et qui nous apprennent un peu plus chaque jour.

A ma famille,

A mes parents, pour leur amour et pour m'avoir toujours soutenue, quelles que soient les difficultés,

A Pépé, qui aurait certainement souri de cette cérémonie en grande pompe, à mamie, pour ses nombreuses heures, jours, mois… passés à mes côtés,

A mes grands parents paternels, pour leur joie de vivre intacte,

A mon frère, merci de garder ce lien tissé depuis l'enfance toujours intact,

A mes amis

Aux plus anciens : Aurore et Margot, les kilomètres nous ont souvent éloignées mais vous êtes toujours présentes ! Céline, Mathilde, Marion, les ballades étaient également un prétexte pour se retrouver,

Mahéva, Pierre, Mathilde, Max, Louise, Clément, .. (Mais comment oublier Sansand ?), merci pour ces années d'insouciance, de BDL, vous retrouver est toujours source de joie.

Choupette, sans toi je ne serais probablement pas dans cette jolie ville. Merci également à Tristan, Yo, Ben et Manon pour cet externat.

Merci aux nantais : Laure, ta présence est rapidement devenue indispensable, merci d'être entrée dans ma vie !

Pauline et Marie, notre histoire a certes été un peu longue à commencer, mais cela valait le coup ! Merci à toutes les deux d'être toujours là, en toutes circonstances.

Les St Nazaire dream teams : la première du nom, célèbre par son billard et ses déguisements endiablés (Matthieu, Arnaud, Lucho, Margot, Ouss, Axou, Romain, Diane, Manon, Paul …), la seconde, connue pour ses parties de beach volley et ses diablos (Clémence, Jojo, Pepito, Bapt, Rim, Dodo..). Une mention pour Mathilde, qui a accepté de réaliser la troisième édition en ma compagnie.

Sommaire

Remerciements 2
Abréviations 5
Liste des tables et figures 6
Introduction 8
La mort subite d'origine cardiaque : un problème de santé publique 8
La mort subite d'origine cardiaque du sujet jeune 10
Cardiomyopathies 12
Cœur morphologiquement sain 14
Tests génétiques 15
La Fibrillation ventriculaire idiopathique 17
Objectif de la thèse 18
Matériels et Méthodes 19
Analyse ECG 19
Echocardiographie et IRM cardiaque 20
Analyse génétique 21
Analyse statistique 21
Résultats 22
Description clinique de la famille 22
Analyse des cas de mort subite 27
Analyse génétique de la famille 27
Corrélation génotyque - phénotype 28
Analyse quantitative des ECG 28
Analyse qualitative des ECG 31
Discussion 35
Connaissances actuelles sur l'α-actinine 2 35
Connaissances générales 35
Pathogénicité 37
Hypothèses physiopathologiques 39
Limites et perspectives : 40
Conclusion 42
Bibliographie 43

Abréviations

CMD Cardiomyopathie dilatée

CMH Cardiomyopathie hypertrophique

DAI Défibrillateur automatique implantable

ECG Électrocardiogramme

ETT Échocardiographie trans-thoracique

FEVG Fraction d'éjection ventriculaire gauche

FV Fibrillation ventriculaire

FVI Fibrillation ventriculaire idiopathique

IRM Imagerie par résonance magnétique

QTc QT corrigé

SCD Sudden cardiac death = mort subite d'origine cardiaque

SUDS ou SUD Sudden unexplained death syndrome

Liste des tables et figures

Figure 1 : Facteurs de mort subite cardiaque selon l'âge, d'après « Genetics of sudden cardiac death caused by ventricular arrhythmias », Marsman et al., Nature Reviews Cardiology, 2014

Figure 2 : causes de mort subite chez les patients jeunes (<40 ans), d'après « Molecular autopsy in victims of inherited arrhythmias », Semsarian et al., Journal of Arrythmia 2016

Figure 3 : Classification des cardiomyopathies, selon « Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases », ESC 2007

Figure 4 : Arbre diagnostique pour les arrêts cardiaques inexpliqués, selon « Outcome of Apparently Unexplained Cardiac Arrest Results From Investigation and Follow-Up of the Prospective Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry », Herman and al., Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016

Figure 5 : principaux gènes impliqués dans les canalopathies, selon Campuzano and al., « Negative autopsy and sudden cardiac death » International Journal of Legal Medecine 2014

Figure 6 : évolution de la prévalence de la FVI, selon « Idiopathic Ventricular Fibrillation : The Struggle for Definition, Diagnosis, and Follow-Up », Visser and al., Circ Arrhythm Electrophysiol 2016

Figure 7 : Exemple d'analyse d'un électrocardiogramme grâce au logiciel IMAGE J.

Figure 8 : ECG cas index III:9

Figure 9 : arbre généalogique de la famille

Figure 10 : arbre généalogique de la famille avec le génotype

Figure 11 : Comparaison de l'indice de Sokolow selon la présence ou non du variant

Figure 12 : Comparaison de l'amplitude du sous décalage du segment ST en V6 en fonction de la présence ou non du variant

Figure 13 : ECG du patient II:1

Figure 14 : ECG patient III:3

Figure 15 : ECG du patient IV:8

Figure 16 : ECG du patient IV:24

Figure 17 : Structure de l'α-actinine 2 Selon Ribeiro et al., "The Structure and Regulation of Human Muscle α-Actinin.", Cell 2014

Figure 18 : les partenaires de l'α-actinine2, selon Wang et al., « Dynamics of Z-Band Based Proteins in Developing Skeletal Muscle Cells. », 2005

Figure 19 : ECG d'un patient ayant une mutation sur l'α-actinine 2 et une non compaction du ventricule gauche.

Table 1 : Données cliniques de la famille

Table 2 : données ECG descriptives de la famille

Table 3 : Comparaison des ECG des patients selon la présence ou non du variant

Table 4 : Mutations sur l'actinine 2 et pathogénicité, d'après The actinin family of actin cross-linking proteins – a genetic perspective, Murphy and Young, Cell and Biosciences 2015

Introduction

La mort subite d'origine cardiaque : un problème de santé publique

La mort subite d'origine cardiaque (sudden cardiac death = SCD) est définie par « le décès naturel inexpliqué d'origine cardiaque, survenant rapidement (<1h après le début des symptômes), chez une personne n'ayant pas de pathologie préexistante pouvant être fatale »(1).

Elle représente à elle seule 20% de la mortalité totale dans les pays développés (2).

Ainsi, selon le dernier registre européen de 2016, les décès liés aux maladies cardio-vasculaires touchent 4 millions de personnes/an en Europe(3). Ces décès comprennent les décès d'origine cardiaque et neuro-vasculaires.

La majorité des décès (environ 60%) sont liés à une origine coronarienne chez les sujets d'âge moyen ou avancé (plus d'1 million 700 mille personnes/an).(3) Cependant, une part non négligeable de ces décès est indépendante d'une coronaropathie. Parmi ces décès d'origine cardiaque non coronarienne, on retrouve des cardiopathies congénitales ou héréditaires chez des individus jeunes (moins de 65 ans), et, dans 5 - 10 % des cas selon les séries, aucune anomalie cardiaque n'est identifiée à l'autopsie (4). Ces morts subites représentent le Syndrome de mort subite inattendue (Sudden unexplained death syndrome, SUD ou SUDS) dont l'origine est le plus souvent liée à une arythmie héréditaire cardiaque (5). La part inexpliquée du syndrome de mort subite inattendue définit le groupe des fibrillations ventriculaires dites idiopathiques, car aucune anomalie n'a jusqu'à présent pu être identifiée chez ces patients.
Il existe ainsi non pas une mort subite cardiaque mais plusieurs profils de patients présentant des morts subites d'origine cardiaque (6)

- Chez les patients de moins de 45 ans, l'incidence des morts subites cardiaques est estimée à 0.005 - 0.2/1 000 habitants par an (7), et ces décès sont majoritairement en lien avec une anomalie électrique primitive ou une cardiopathie congénitale. Ces cardiopathies sont étroitement liées à des facteurs génétiques.
- A l'inverse, chez les patients plus âgés, la proportion de coronaropathie devient plus importante. La responsabilité des facteurs génétiques existe pour les cardiopathies ischémiques, puisqu'on connait l'importance de l'hérédité. Cependant, cette part de

responsabilité est reléguée au second plan par rapports aux facteurs environnementaux tels que le tabagisme, l'obésité et la sédentarité.

Cette disparité est illustrée dans la figure 1 (6) :

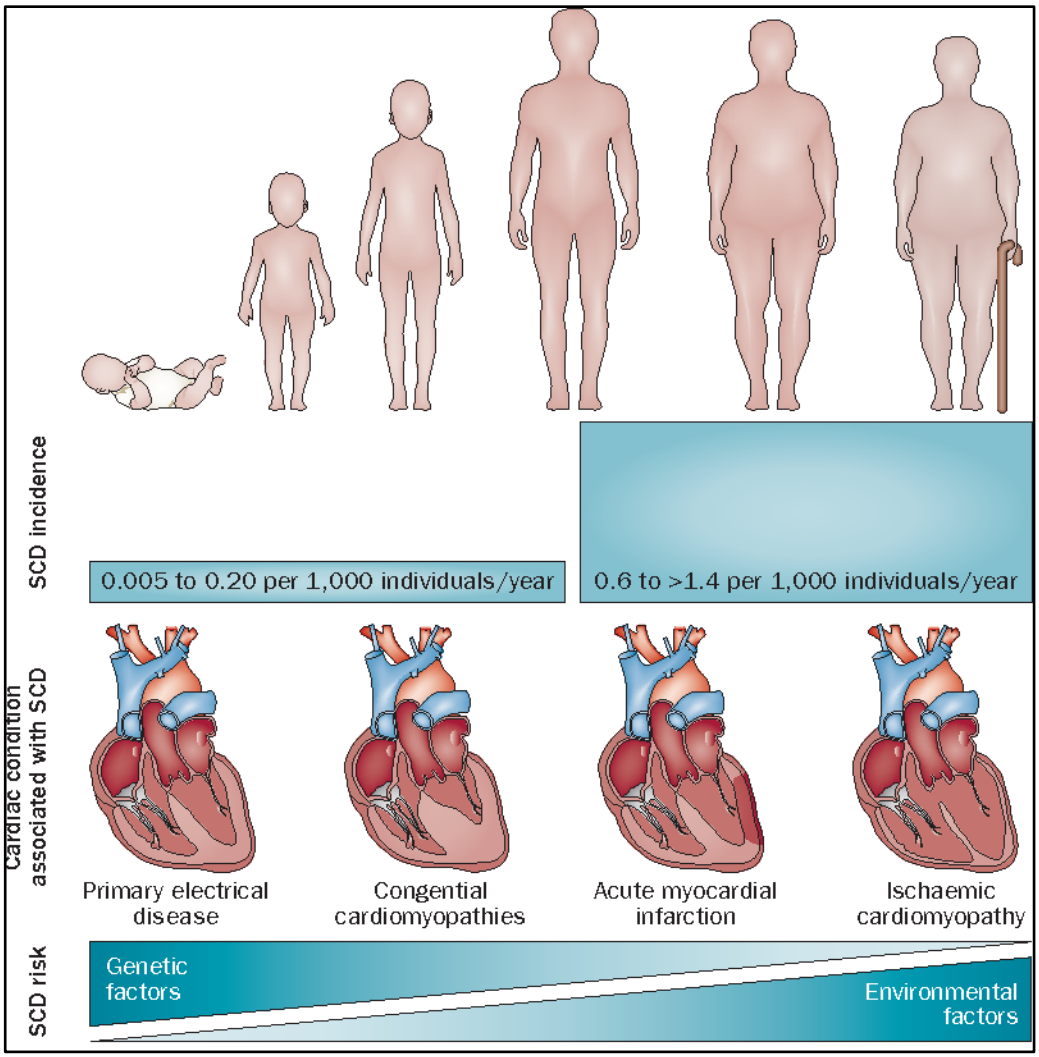

Figure 1 : Facteurs de mort subite cardiaque selon l'âge

D'après « Genetics of sudden cardiac death caused by ventricular arrhythmias », Marsman et al., Nature Reviews Cardiology, 2014

Chez les patients plus jeunes, il faudra réaliser un dépistage familial, et discuter de l'implantation d'un défibrillateur en fonction du risque rythmique des individus pré-symptomatiques.

La mort subite d'origine cardiaque du sujet jeune

Chez les patients jeunes, la « mort subite inexpliquée » est principalement d'origine cardiaque, et il est primordial de pouvoir poser un diagnostic, même si le patient est décédé. En effet, avoir un diagnostic précis permet de pouvoir dépister les autres membres de la famille, et de pouvoir les prendre en charge en cas d'atteinte avérée.

Un bilan diagnostique approfondi est nécessaire, et permet d'identifier une atteinte cardiaque structurelle dans environ 60% des cas, qui comprend coronaropathies, myocardites, cardiopathies hypertrophiques ou dysplasies arythmogènes du ventricule droit (8).

Quand aucune cause n'est retrouvée et que le cœur est morphologiquement sain, on parle de mort subite cardiaque d'origine rythmique ou de syndrome de mort subite inattendue. Ceci est le plus souvent lié à une atteinte des canaux ioniques ou de sous unités régulatrices, ce qui est pourvoyeur d'arythmies ventriculaires.
Cette orientation diagnostique est représentée dans la figure 2.

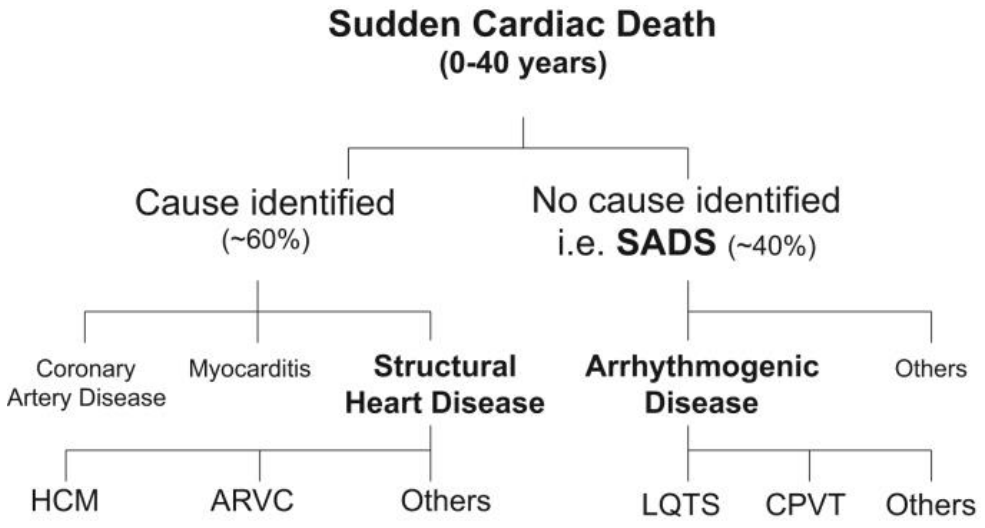

Figure 2 : causes de mort subite chez les patients jeunes (<40 ans)

D'après « Molecular autopsy in victims of inherited arrhythmias », Semsarian et al., Journal of Arrythmia 2016

SADS = sudden arrhythmic death syndrome, LQTS = long QT syndrome,
CPVT = catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, HCM=hypertrophic cardiomyopathy, ARVC=arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

En cas de décès du patient, une autopsie permettra d'écarter la présence d'une cardiopathie structurelle. On sait qu'elle n'est réalisée que dans 10% des cas aux Etats Unis, et jusqu'à 23.8% des cas en Finlande(9), (10).

Elle est extrêmement rare dans les pays non anglo-saxons.
Lorsque l'autopsie est négative, il s'agit donc d'une mort subite cardiaque sans cardiopathie structurelle sous-jacente, ce qui arrive plus fréquemment chez les patients jeunes.

Là encore, les proportions sont très disparates, et dépendent de la qualité de l'autopsie réalisée. Dans une série irlandaise et australienne, l'autopsie était négative dans 27 à 29% des cas chez des patients de moins de 35 ans (11), (12).

Si l'autopsie est plus détaillée, on peut découvrir des cardiopathies structurelles sous-jacentes : dans une étude prospective italienne chez des patients de moins de 35 ans, l'autopsie, qui était très détaillée, restait négative seulement dans 6% des cas (13).

Un consensus d'experts européenne a rédigé des recommandations en 2015 afin d'uniformiser la réalisation des autopsies, et détaille les examens à réaliser en cas de mort subite, qui comprennent un examen clinique précis, une méthode d'évaluation du cœur à la fois macroscopique et histologique, une imagerie ainsi que des prélèvements biologiques standards, la recherche de toxiques et la recherche génétique. Cependant, pour la recherche génétique, les recommandations restent floues, et les tests génétiques ne sont pas réalisés systématiquement en Europe mais seulement si un conseil génétique a lieu. (14)

Quand les données du cas index ne sont pas exploitables (car l'autopsie n'a pas été réalisée ou est négative, et quand la recherche génétique sur le cas index n'a pas été réalisée), le dépistage familial devient primordial du fait de la forte composante héréditaire de ces arythmies. On estime obtenir un diagnostic dans 40% des familles, en réalisant un ECG, une échographie cardiaque, un test d'effort et une étude génétique. (15)

Plus le nombre d'apparentés dépisté est grand et plus on augmente les chances d'obtenir un diagnostic : une étude nantaise menée de 2009 à 2014 a montré que le rendement diagnostic passait de 9 à 41% quand les deux parents étaient dépistés, et jusqu'à 47% quand 3 apparentés étaient dépistés. (16)

Cardiomyopathies

Les cardiomyopathies peuvent être définies par « une anomalie myocardique responsable de dysfonction structurelle et fonctionnelle du muscle cardiaque, en l'absence de coronaropathie, d'HTA, de valvulopathie ou de cardiopathie congénitale pouvant expliquer les anomalies observées » (17).

Une classification de ces cardiopathies est illustrée dans la figure 3. Pour chaque type de cardiopathie, on distingue les formes familiales – dans lesquelles la cardiopathie touche plusieurs sujets d'une même famille, et que cette atteinte pourrait être liée ou est liée à une même atteinte génétique – et les formes sporadiques, touchant un seul sujet.

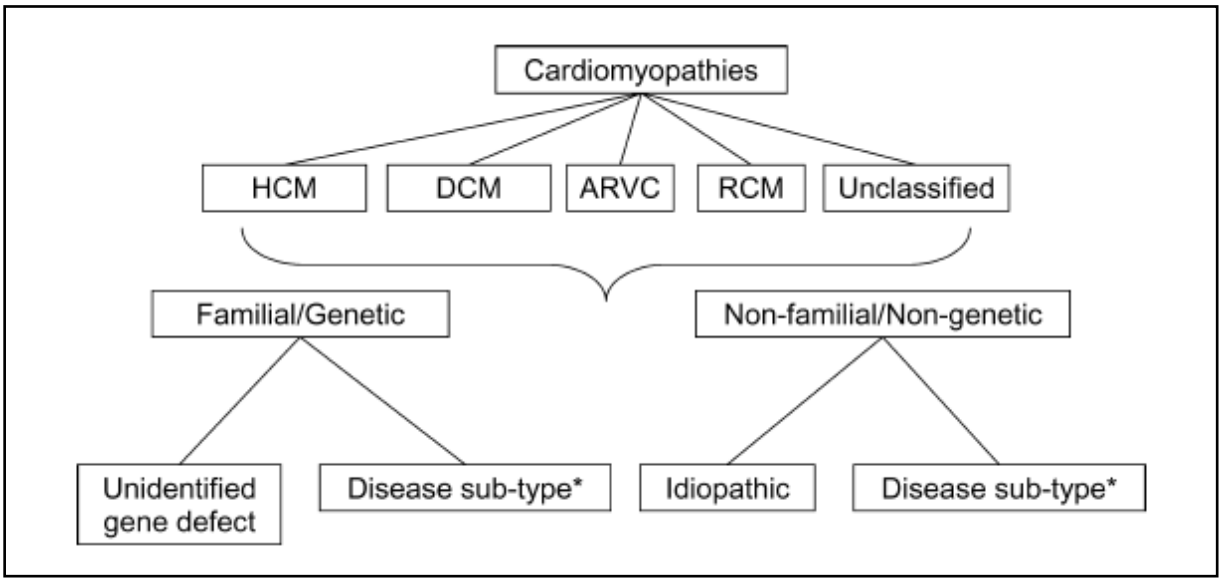

Figure 3 : Classification des cardiomyopathies,

Selon « Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases », ESC 2007

ARVC, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy;

DCM = CMD cardiopathie dilatée, HCM = CMH Cardiopathie hypertrophique, RCM Cardiopathie restrictive, unclassified non classifiée

Les cardiopathies les plus fréquentes sont la cardiopathie hypertrophique (CMH), la cardiopathie dilatée (CMD), la dysfonction arythmogène du ventricule droit. Dans les causes moins fréquentes, on peut citer la cardiopathie restrictive, la non compaction du ventricule gauche (LVNC), le tako-tsubo. Toutes ces cardiopathies sont responsables d'une atteinte structurelle, mais sont également pourvoyeuses de complications rythmiques et notamment de troubles du rythme ventriculaires, qui peuvent être le mode d'entrée dans la maladie.

On s'intéressera surtout à la cardiopathie hypertrophique, qui concerne environ 1/500 personnes, soit 0.2% de la population générale (18), et qui représente la cause la plus fréquente cause de mort subite chez les patients jeunes.

Elle est définie par « une épaisseur myocardique supérieure à 15mm sur un ou plusieurs segments ventriculaire, mesuré par n'importe quelle technique d'imagerie (ETT, IRM, scanner), qui ne peut pas être expliquée par des conditions de charge ».(19)

Dans plus de 50% des cas, il s'agit d'une cardiopathie familiale, et il s'agit d'une maladie génétique dans la quasi-totalité des cas. De nombreux gènes peuvent être impliqués (au moins 11 à l'heure actuelle), avec plus de 1400 mutations décrites(20). Les mutations touchent dans leur grande majorité les protéines du sarcomère, avec une perte de fonction menant à une hypertrophie compensatrice qui sera délétère par la suite.

Un des enjeux principaux chez les patients atteints de CMH est de définir le risque rythmique, afin de décider d'implanter ou non un défibrillateur automatique implantable. Actuellement, on peut s'aider d'un calculateur qui prend en compte l'âge, l'épaisseur myocardique maximale, la taille de l'oreillette gauche, l'importance du gradient intra-ventriculaire gauche, l'existence d'une histoire familiale de mort subite, de tachycardie ventriculaire non soutenue chez le patient et enfin de syncopes. (21)

En prévention primaire, l'implantation du DAI est alors recommandée en cas de risque d'événement supérieur ou égal à 6% à 5 ans, et doit être discuté en cas de risque d'évènement compris entre 4 et 6% à 5 ans (19).

Cœur morphologiquement sain

Plusieurs syndromes sont associés à des morts subites en lien avec des arythmies ventriculaires, sans qu'il existe une anomalie morphologique cardiaque associée. Il s'agit le plus souvent d'une atteinte des canaux ioniques situés sur les cellules myocardiques, appelées canalopathies cardiaques.
Les mutations touchant les canaux ioniques entrainent des anomalies du potentiel d'action des cellules myocardiques, et donc la modification de leurs propriétés électriques ; ces anomalies peuvent prédisposer à la survenue de troubles du rythme à type de torsade de point, tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire.

Il a été suggéré que les canalopathies, bien que n'entrainant pas une atteinte structurelle visible, pouvaient s'intégrer dans les cardiomyopathies, puisque responsables « d'une altération des propriétés biophysiques et de la structure protéique, créant ainsi des canaux ioniques structurellement anormaux ».(22)

Les syndromes les plus fréquents rencontrés sont le syndrome du QT long, le syndrome de Brugada, la Tachycardie ventriculaire cathécolergique, le Syndrome du QT court et le syndrome de repolarisation précoce.
Le diagnostic repose en fonction des syndromes sur une histoire familiale, des anomalies sur l'ECG, une histoire personnelle (syncope ou mort subite) et sur des tests génétiques.

Le registre CASPER qui regroupe des cas de mort subite récupérée sans anomalie structurelle cardiaque, a montré que l'on pouvait obtenir un diagnostic dans plus de la moitié des cas (56%), chez les patients pour lesquels une coronaropathie ou une cardiomyopathie structurelle avaient déjà été éliminées, grâce à un approche systématique et approfondie, qui est détaillée dans la figure 4 (23) .

Chez les autres patients, le diagnostic de FVI pouvait être retenu.

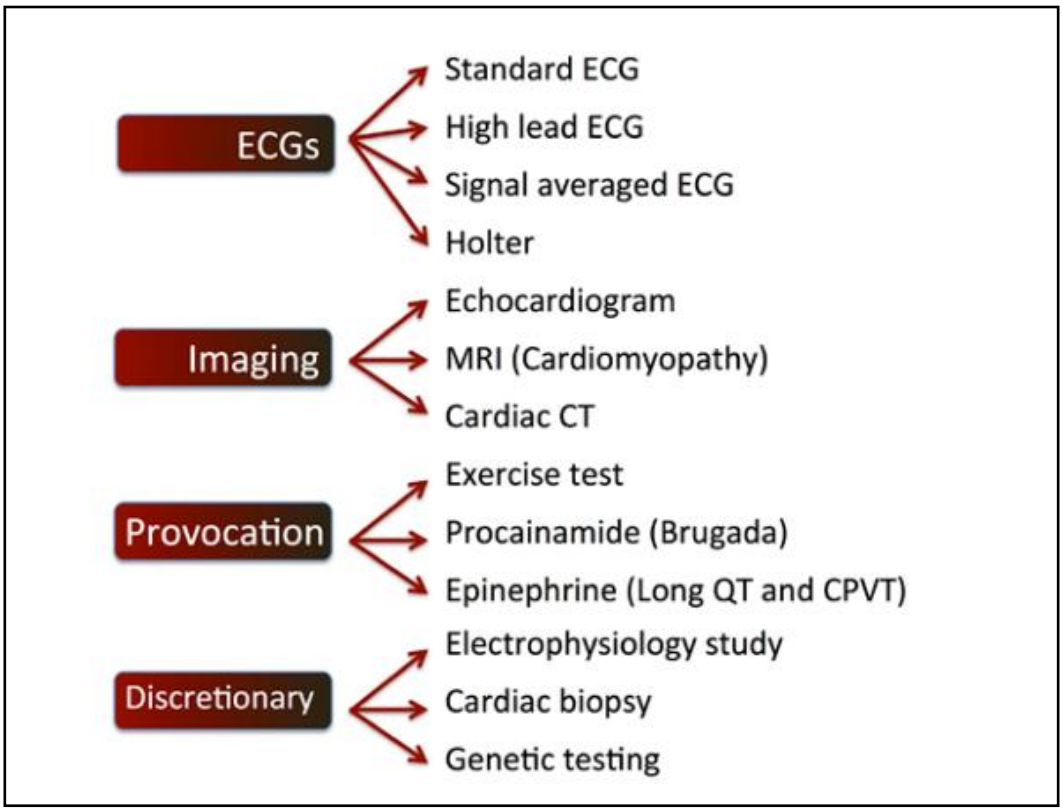

Figure 4 : Arbre diagnostique pour les arrêts cardiaques inexpliqués

Selon « Outcome of Apparently Unexplained Cardiac Arrest Results From Investigation and Follow-Up of the Prospective Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry », Herman and al., Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016

Tests génétiques

En cas de mort subite chez le sujet jeune, les tests génétiques peuvent être réalisés quand l'évaluation clinique approfondie reste négative, ce d'autant plus lorsqu'il existe une suspicion de pathologie génétique sous-jacente. Certains facteurs cliniques peuvent nous orienter : l'existence d'une histoire familiale de syncope ou de mort subite, l'âge jeune, ou la réalisation d'une activité particulière au moment de l'arrêt cardiaque (activité aquatique, stress sonore…).

Chez les patients ayant présenté une mort subite récupérée, les tests génétiques doivent être guidés par l'anamnèse et les examens cliniques et paracliniques (ECG, ETT, IRM).

Chez les patients décédés d'une mort subite inexpliquée, et pour lesquels l'autopsie est restée négative (SUDS), le consensus de 2014 propose une autopsie génétique à la recherche des canalopathies, qui permet de retrouver une cause dans environ 35% des cas(24), (25), (26).

Les techniques modernes de génétiques à large échelle permettent désormais de rechercher dans le même temps des variants génétiques dans des panels de gènes adaptés (dans ce cas regroupant les gènes impliqués dans les syndromes d'arythmies héréditaires).

Les principaux gènes retrouvés dans les canalopathies sont présentés dans la figure 5.

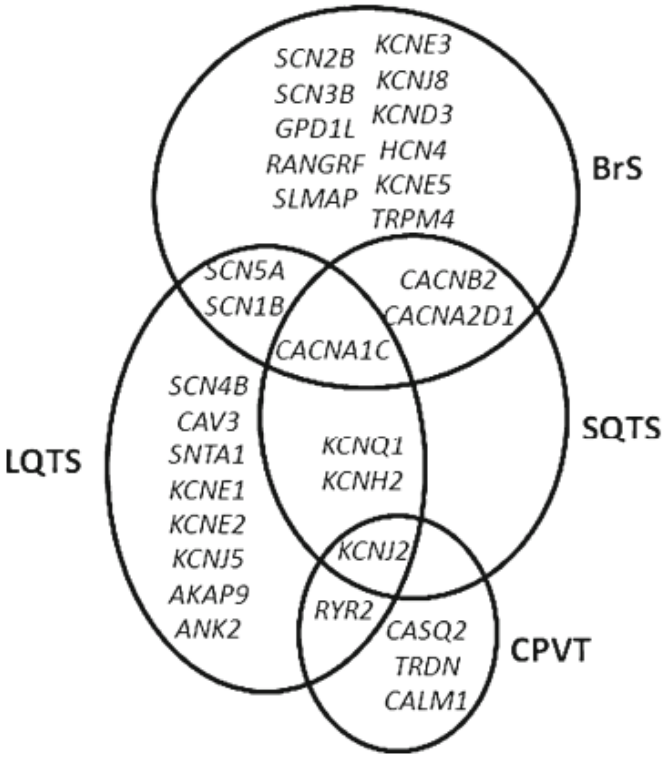

Figure 5 : principaux gènes impliqués dans les canalopathies

D'après Campuzano and al., « Negative autopsy and sudden cardiac death » International Journal of Legal Medecine 2014

BrS Syndrome de Brugada, SQTS Syndrome du QT court, LQTS Syndrome du QT long, CPVT Tachycardie ventriculaire cathécolergique

La Fibrillation ventriculaire idiopathique

Définition / épidémiologie

La fibrillation ventriculaire idiopathique est définie par « un arrêt cardiaque ressuscité, préférentiellement avec fibrillation ventriculaire documentée, pour lequel une pathologie cardiaque, respiratoire, métabolique ou toxique ont été exclues grâce à une évaluation clinique ». (27) C'est donc finalement l'échec d'identification d'une cause à la mort subite qui définit ce syndrome.

La prévalence exacte de la FVI est difficile à évaluer, puisqu'il s'agit d'un diagnostic d'exclusion, et qu'il n'existe pas de recommandations précises sur les examens à réaliser pour pouvoir retenir ce diagnostic. Comme on peut le constater dans la figure 6, cette prévalence est en constante diminution, avec l'amélioration des techniques diagnostiques et la découverte des canalopathies. On peut par exemple citer le syndrome de Brugada qui était décrit comme FVI en 1998(28) avant d'être défini comme un syndrome à part entière.

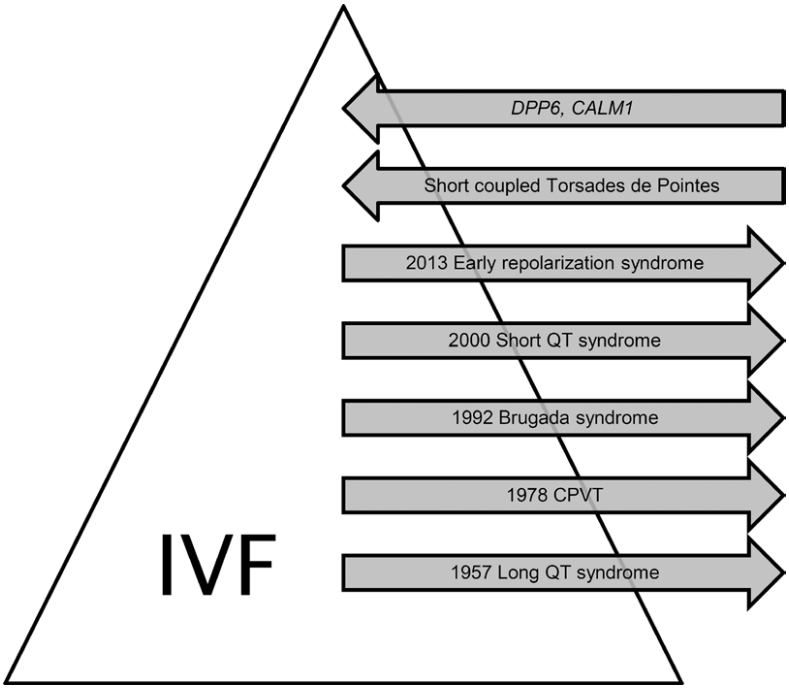

Figure 6 : évolution de la prévalence de la FVI

Selon « Idiopathic Ventricular Fibrillation : The Struggle for Definition, Diagnosis, and Follow-Up », Visser and al., Circ Arrhythm Electrophysiol 2016

IVF = FVI, CALM1 = calmodulin 1 gene mutation; CPVT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia;
DPP6, Dutch DPP6 risk haplotype associated

Une étude récente française permet d'évaluer cette prévalence à moins de 10% chez les patient ayant présenté un arrêt cardiaque. Cette étude mettait également en avant le manque de dépistage familial ainsi que de tests génétiques réalisés chez ces patients(29).

Traitement

Selon les recommandations européennes de 2016, toute personne ayant survécu à une fibrillation ventriculaire idiopathique doit bénéficier de l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (classe I). L'utilisation d'anti-arythmiques types beta bloquants et/ou anti-arythmiques de classe III peut réduire les épisodes de fibrillation ventriculaire sans pour autant supprimer le risque de récidive.

L'ablation de foyers de tachycardie ventriculaire menant à des thérapies du défibrillateur, ainsi que des foyers entrainant des orages rythmiques sont recommandées, si elles peuvent être réalisées par des opérateurs expérimentés. (Classe I).(30)

Des études ont montré un taux de succès de 82% à 5 ans, chez des patients présentant des évènements rythmiques répétés malgré un traitement médical (31).

Objectif de la thèse

L'identification d'une fibrillation ventriculaire idiopathique témoigne de l'échec d'identification d'une anomalie cardiaque expliquant la mort subite. Dans ce vaste groupe, jusqu'à 20% de formes familiales ont pu être identifiées, soulignant la présence d'un risque rythmique héréditaire et, encore une fois, une mise à défaut du dépistage diagnostique (32).

L'objectif de ma thèse a été d'analyser l'un de ces cas familiaux afin de chercher à identifier un phénotype spécifique pouvant permettre d'identifier des patients à risque de fibrillation ventriculaire.

Matériels et Méthodes

Après survenue d'une mort subite inexpliquée prématurée, une enquête familiale était systématiquement proposée au sein du centre de prise en charge de la mort suite du sujet jeune (centre de référence des maladies rythmiques héréditaires) du CHU de Nantes. Un dépistage systématique est réalisé chez tous les membres de la famille, à visée diagnostique comme précédemment décrit (16).

Pour tous les membres de la famille ayant donné leur accord, un bilan complet était réalisé comprenant : un électrocardiogramme, des tests pharmacologiques de provocation (test à l'ajmaline et à l'adrénaline), une échocardiographie cardiaque, une épreuve d'effort et des prélèvements génétiques.

Les patients étaient ensuite suivis de façon prospective dans le centre de référence, et les données ont été analysées de façon rétrospective.

L'ensemble des données était regroupé dans une base de données anonymisé selon la règlementation en vigueur.

L'ensemble des patients, après information claire et loyale a signé un consentement pour l'exploitation de ses données cliniques et génétiques.

L'accord des comités d'éthiques était obtenu pour la base de données selon la réglementation en vigueur (CNIL, CCTIRS, CPP).

Analyse ECG

Les électrocardiogrammes des patients ont été réalisés lors de leur dépistage systématique.

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) comme précédemment décrit (33).

L es dérivations DII, V1, V2, V3, V4, V5 et V6 ont été analysées point par point. La figure 7 décrit un exemple de mesure sur ECG.

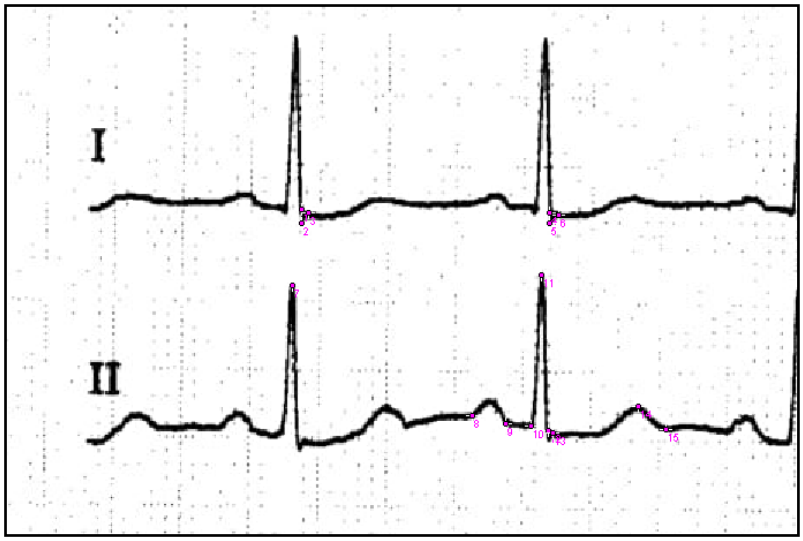

Figure 7 : Exemple d'analyse d'un électrocardiogramme grâce au logiciel IMAGE J.

Les mesures réalisés comprenaient des paramètres quantitatifs comme la fréquence cardiaque, la durée du QT, la durée et profondeur ou amplitude des ondes Q, R et S, l'amplitude du sus ou du sous décalage du segment ST, la positivité ou la négativité de l'onde T ainsi que son amplitude. Le QT corrigé a été calculé en utilisant la formule de Bazett (QTc = QT / √ RR) (34). L'indice de Sokolow était calculé selon la formule suivante : amplitude de l'onde R dans la dérivation V1 + amplitude de l'onde S dans la dérivation V5, en mm.

Echocardiographie et IRM cardiaque

L'échocardiographie était réalisée de façon prospective par un opérateur expérimenté au sein du CHU de Nantes, lors du dépistage systématique. Si cela n'était pas été possible, les données échocardiographiques d'un autre centre était récupérées.

Pour l'IRM cardiaque, elle était réalisée dans le cadre du dépistage systématique, dans le centre de référence ou dans un autre centre d'imagerie.

Analyse génétique

L'ADN était extrait à partir d'un prélèvement sanguin périphérique par protocole standard.

Les variants génétiques étaient recherchés dans l'ensemble des gènes préalablement incriminé dans les arythmies héréditaires selon une la technique de capture Haloplex™ comme précédemment décrit.(35) En cas d'identification d'un variant génétique, la vérification du caractère pathogène de celui-ci était confirmé selon les critères communément admis (36). Chaque variant identifié a été confirmé sur un second prélèvement par séquençage capillaire.

Une fois le variant identifié dans une famille, celui-ci était directement recherché par séquençage capillaire (denaturing high-performance liquid chromatography (dHPLC)-DNA sequencing) chez les apparentés atteints ou de premier degré afin d'identifier une ségrégation potentielle.

Analyse statistique

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

Le logiciel Pvalue® a été utilisé 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^2 a été réalisé pour comparer les variables qualitatives ou un test de Fischer quand les conditions de validité n'étaient pas respectées.

Une valeur de p inférieure à 0,05 était considéré comme statistiquement significative.

Résultats

Description clinique de la famille

Une patiente (III:9, cas index) se présente pour un bilan dans un contexte d'histoire familiale de mort subite. Sa mère (II:4) a présenté une mort subite à l'âge de 51 ans, sans qu'aucune exploration n'ait été réalisée. La grand-mère de la patiente (I:2) a également présenté une mort subite inexpliquée à l'âge de 54 ans, sans diagnostic posé. Son électrocardiogramme de surface s'inscrit en rythme sinusal, et on observe une HVG électrique avec un sous décalage du segment ST dans les dérivations latérales, son intervalle QT corrigé est normal. Sur son échocardiographie, il est mis en évidence une cardiomyopathie modérément dilatée à FEVG préservée.

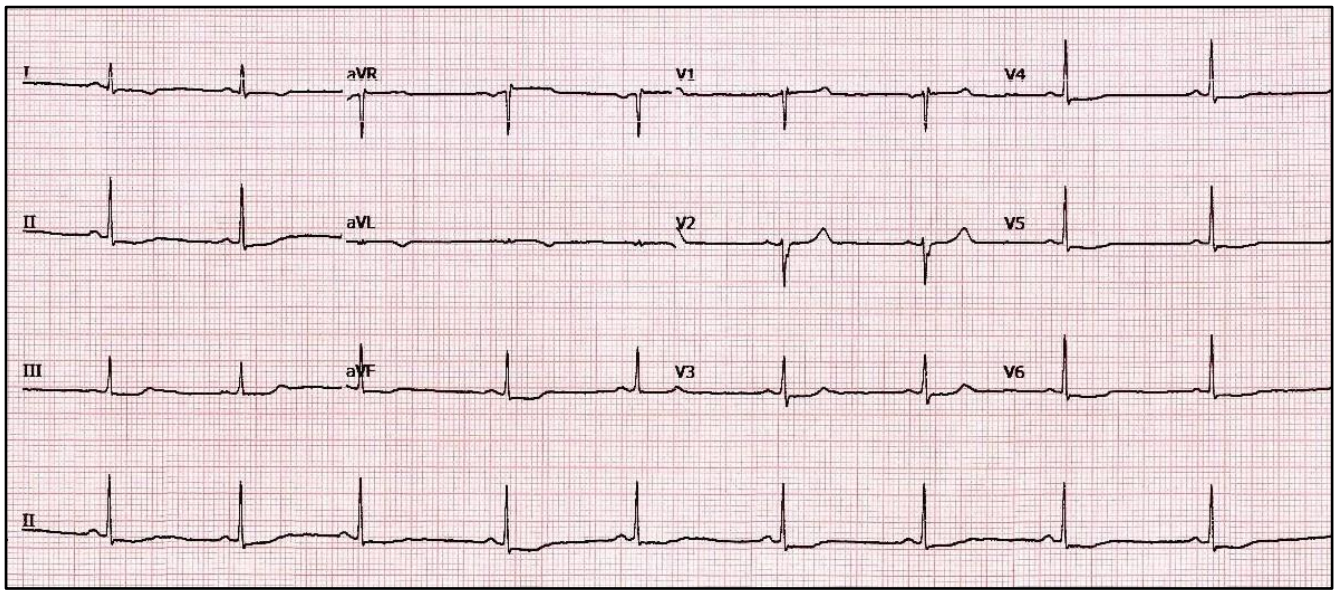

Figure 8 : ECG cas index III:9

Deux tantes de la patiente ont présenté une mort subite, l'une à l'âge de 47 ans (II:2) et l'autre à l'âge de 37 ans (II:3), sans que des explorations complémentaires n'aient été réalisées.

Ces constatations ont poussé à réaliser une enquête familiale complète.

L'arbre familial est présenté en figure 9.

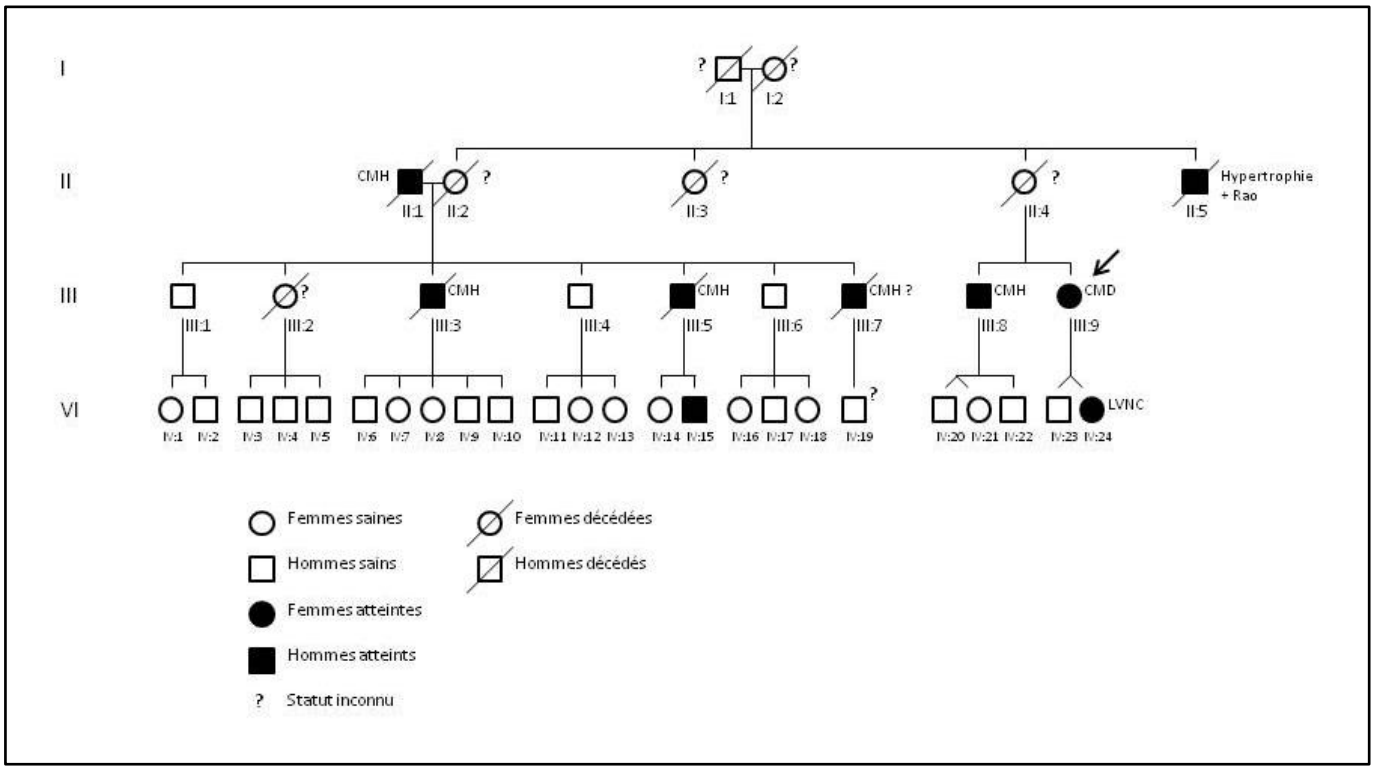

Figure 9 : arbre généalogique de la famille

Les deux enfants du cas index, qui sont jumeaux dizygotes, (IV:23 et IV:24) ont été dépistés. Le garçon (IV :23) a un ECG et une échographie normaux, et la fille (IV :24) présente un aspect de non compaction du myocarde, difficile à analyser en raison de son jeune âge.

Le frère du cas index (III:8) a sur son électrocardiogramme un aspect d'HVG. L'échographie et soulignent un doute sur une CMH avec une HVG antéro-septale asymétrique à 13mm. Ses deux premiers enfants, qui sont jumeaux dizygotes (IV :20, IV:21) ont un ECG et une IRM normale. Son troisième enfant (IV:22) a sur l'ECG une onde T bifide en V2 avec un QT dans les limites de la normale. L'IRM est normale.

Parmi les oncles et tantes du cas index, on retrouve :

Le plus jeune oncle (II :5) présentant une hypertrophie ventriculaire gauche et un rétrécissement aortique pour lequel il a été opéré. Il n'a pas de descendance.

La deuxième tante (II :3) a présenté une mort subite à l'âge de 32 ans sans explorations complémentaires, et n'avait pas de descendance.

La première tante (II :2) est décédée à 47 ans, et était mariée à un homme (II :1) connu pour une cardiomyopathie hypertrophique. Ils ont eu 7 enfants, dont certains porteurs de CMH.

- Le premier enfant (III:1) ainsi que le 4ème et le 6ème n'ont pas de cardiopathie connue, leur ECG est sans particularité et l'échographie est normale.

- Le deuxième enfant (III:2) est décédé à l'âge de 33 ans, l'autopsie retrouvait des stigmates d'œdème pulmonaire. Nous n'avons pas d'informations sur ses enfants.

- Le troisième enfant (III:3) était connu pour une cardiopathie hypertrophique, et est décédé à 47 ans. Parmi ses enfants, il existait un sous décalage du segment ST dans les dérivations latérales chez la troisième IV :8, avec une échographie cardiaque normale.

- Le cinquième enfant (III:5) était porteur d'une CMH, et est décédé à l'âge de 40 ans. Son premier enfant (IV :14) n'a pas de cardiopathie connue, tandis que le deuxième (IV :15) est connu pour une CMH pour laquelle il a été appareillé d'un défibrillateur en prévention primaire, et a présenté 3 épisodes de troubles du rythme ventriculaires en 2016, 2017 et 2018 qui ont été traités par son défibrillateur.

- Enfin, le 7e enfant (III :6) a présenté une mort subite à l'âge de 34 ans, sans que l'on puisse avoir plus d'informations.

Les données cliniques de la famille sont résumées dans la table 1.

Sujet	Evènements	ECG	Echographie	IRM
I:2	Mort subite 54 ans			
II:1	Décès 78 ans	Pas d'HVG éléctrique Onde T négative en latéral Discret sous ST latéral	Hypertrophie septale asymétrique CMH type I selon classification de Maron Ebauche de SAM intraVG max <10 mmHg	
II:2	Rupture anévrisme décès à 47 ans			
II:3	Mort subite 32 ans			
II:4	Mort subite 51 ans			
II:5	Syncope à 78 ans sur BAV complet		Rétrecissement aortique serré	

III:1			Normale	
II:2	Mort subite à 33 ans, Autopsie œdème aïgu pulmonaire d'origine indéterminée			
III:3	Décès 47 ans	HVG éléctrique Ondes T négatives en latéral Sous décalage du seglent ST latéral	CMH de type III selon classification Maron	
III:4		Pas d'HVG éléctrique Onde T positives en latéral Pas de sous décalage du segment ST	Normale en dehors dysfonction diastolique modérée.	Normale
III:5	Décès à 40 ans	HVG éléctrique Ondes T négatives en latéral Sous décalage du seglent ST latéral	CMH non obstructive	
III:6		Pas d'HVG, Ondes T positives latéral, Pas de sous décalage du segment ST	Normale	Normale
III:7	Décès 34 ans		Notion de suivi pour cardiopathie	
III:8		HVG éléctrique, Ondes T positives en latéral, Sous décalage du segment ST latéral	Normale	Doute CMH hypertrophie antéro-septale asymétrique 13 mm
III:9		HVG éléctrique, Ondes T positives en latéral, Sous décalage du segment ST latéral	ETT à 38 ans : aspect CMD avec DTDVG 35 mm/m² et aspect globuleux du VG ETT à 45 ans : normale	
IV:1			Normale	Normale
IV:2			Normale	
IV:8		Pas d'HVG, Ondes T positives latéral, Pas de sous décalage du segment ST	Normale	Aspect trabéculé du ventricule droit isolé.
IV:10			Normale	Normale
IV:11		Pas d'HVG, Ondes T positives latéral, Pas de sous décalage du segment ST	Normale	
IV:13		Pas d'HVG, Ondes T positives latéral, Pas de sous décalage du segment ST	Normale	Normale

IV:14			Normale	Normale
IV:15	3 épisodes de TV traitées par DAI		CMH type II selon classification Maron Epaisseur pariétale 21mm	
IV:17		Pas d'HVG, Ondes T positives latéral, Pas de sous décalage du segment ST	Dans les limites de la normale, à noter : remodelage concentrique sans HVG OG de taille limite	Discrète élévation des volumes ventriculaires (VTDVG: 104ml/m2, VTDVD: 117ml/m2)
IV:18		Pas d'HVG, Ondes T positives latéral, Pas de sous décalage du segment ST	Dans les limites de la normale A noter : Insuffisance aortique < 1/4	Normale
IV:20		Pas d'HVG, Ondes T positives latéral, Pas de sous décalage du segment ST		Normale
IV:21		Pas d'HVG, Ondes T positives latéral, Pas de sous décalage du segment ST		Normale
IV:22		Ondes T positives, Pas de sous ST latéral		Normale
IV:23		Ondes T positives, Pas de sous ST latéral	Normal	
IV:24		Ondes T positives, Pas de sous ST latéral	Non compaction du ventricule gauche (parois inférieure, latérale et apex) A noter : anévrisme du SIA	

Table 1 : Données cliniques de la famille

Les données de l'ECG sont détaillées dans la Table 2.

	Moyenne (écart type)	Médiane (Q25-75)	n
FC (bpm)	70.1 (14.8)	65.7 [61.1; 76.2]	19
Largeur du QRS V1 (ms)	118 (76.6)	102 [92.5; 112]	19
QT corrigé D2 selon Bazettt	400 (71.7)	410 [401; 431]	19
Indice de Sokolow (mm)	28.3 (10.5)	27.0 [20.8; 36.8]	16

Amplitude segment ST V4 (mm)	-0.0737 (0.799)	0.200 [-0.450; 0.450]	19
Amplitude segment ST V5 (mm)	-0.200 (0.851)	0.200 [-0.900; 0.400]	19
Amplitude segment ST V6 (mm)	-0.555 (1.36)	-0.0500 (-0.900; 0.350)	19
Amplitude onde T V6	-0.242 (0.789)	0 [-0.800; 0.400]	19

Table 2 : données ECG descriptives de la famille

Analyse des cas de mort subite

La particularité de cette famille est de présenter un grand nombre d'évènements rythmiques ventriculaires, qui semblent indépendants de l'existence phénotypique ou non d'une CMH.

Le mode de transmission semble être autosomique dominant dans cette famille. Cependant, nous ne disposons pas toujours du génotype des patients décédés, notamment ceux ayant présenté une mort subite jeunes.

Analyse génétique de la famille

Le variant génétique a été retrouvé dans le gène ACTN2. Ce variant touche l'exon 3 (c.274A>G p.(Met92Val)) et affecte un acide aminé situé dans le domaine Calponin-homology (CH)1 .

Ce variant présente une ségrégation familiale compatible avec le risque héréditaire de mort subite précédemment décris.
Les données de ségrégation génétiques sont présentées dans la figure 10.

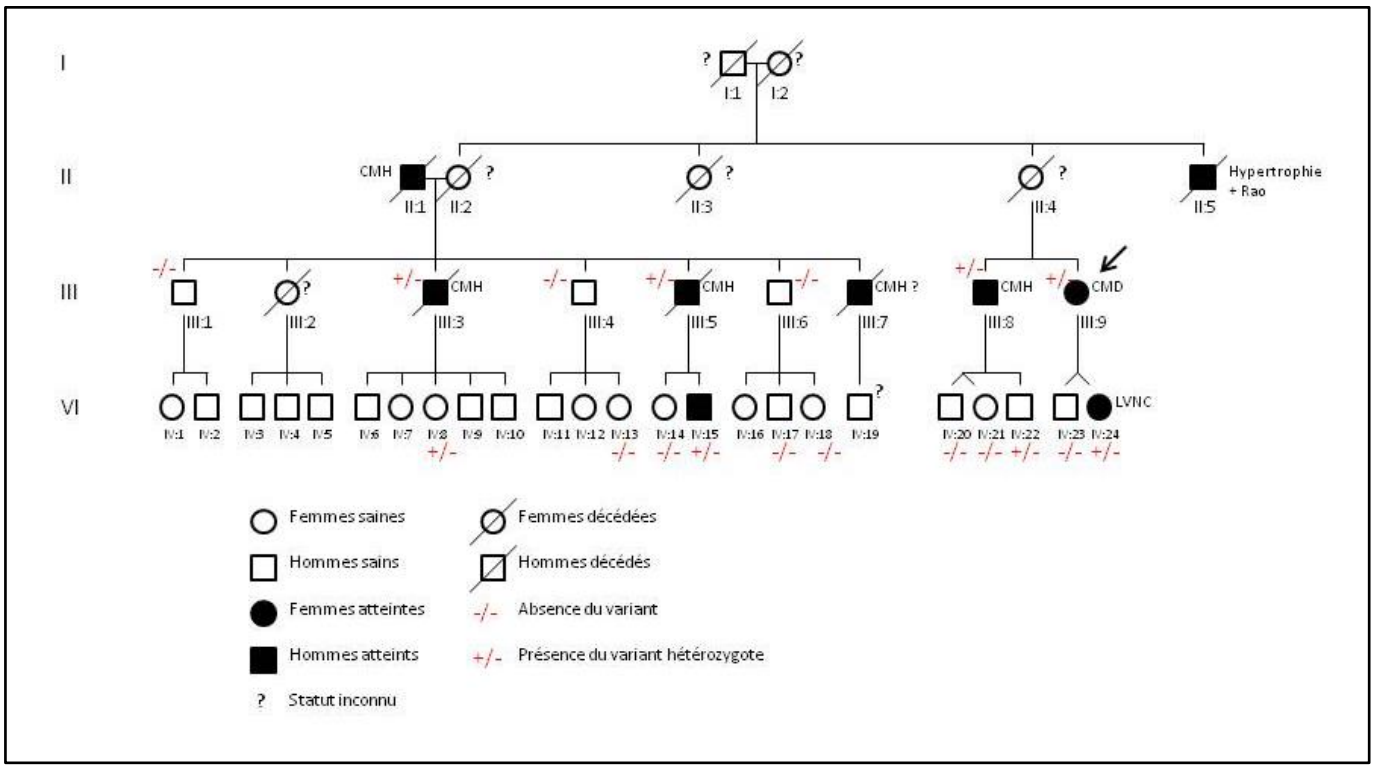

Figure 10 : arbre généalogique de la famille avec le génotype

Corrélation génotyque - phénotype

Parmi tous les patients de la famille, nous disposions de 19 électrocardiogrammes exploitables, dont 11 chez les patients ayant le variant et 8 chez les patients n'ayant pas le variant.

Analyse quantitative des ECG

Nous avons réalisé 2 groupes de patients : ceux ayant le variant et ceux ne l'ayant pas. Nous avons comparé dans les 2 groupes la fréquence cardiaque, la mesure du QT corrigé, la largeur des QRS en V1. Nous avons également comparé l'amplitude du sus ou sous décalage du segment ST dans les dérivations V4-V5 et V6, nous avons comparé l'onde T dans les mêmes dérivations (sa positivité et son amplitude).

	Absence de Variant	Présence du variant	p
FC (bpm)	74.7 (±15.6)	63.9 (±12)	0.13
Largeur du QRS V1 (ms)	102 (±12.9)	141 (±118)	0.71
QT corrigé D2 selon Barret	404 (±21.7)	394 (±112)	0.057
Indice de Sokolow (mm)	21.7 (±6.54)	39.3 (±4.85)	**<0.001**
HVG éléctrique	10%	80%	0.017
Amplitude segment ST V4 (mm)	0.336 (±0.347)	-0.637(±0.918)	0.02
Positivité onde T V4	90.9%	62%	0.26
Amplitude segment ST V5 (mm)	0.327 (±0.436)	-0.925 (±0.744)	**<0.01**
Positivité onde T V5	90.9%	50%	0.11
Amplitude segment ST V6 (mm)	0.191 (±0.541)	-0.838 (±0.695)	**<0.01**
Positivité onde T V6	90.9%	50%	0.11
Amplitude onde T V6	2.45 (±1.72)	0.537 (±3.06)	0.15

Table 3 : Comparaison des ECG des patients selon la présence ou non du variant

On constate qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes de fréquence cardiaque, de largeur du QRS ou de longueur de l'intervalle QT.

L'indice de Sokolow est significativement plus élevé dans le groupe avec le variant (39.3 VS 21.7, $p < 0.001$).

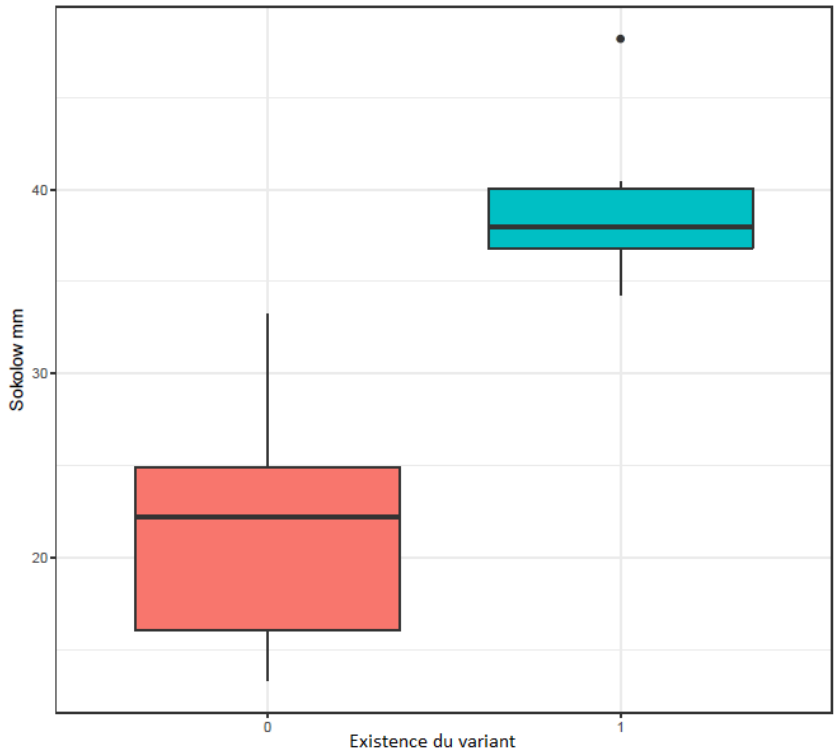

Figure 11 : Comparaison de l'indice de Sokolow selon la présence ou non du variant

Indice de Sokolow 21.7 mm (±6.54) dans le groupe sans le variant et 39.3 mm (±4.85) dans le groupe avec le variant, $p < 0.001$

Il existe un sous décalage du segment ST dans les dérivations latérales chez les patients ayant le variant, qui n'existe pas chez les patients n'ayant pas le variant. Cela est statistiquement significatif dans les dérivations V4, V5 et V6.

En V4, le segment ST est à + 0.34 mm (+/- 0.35) quand le variant est absent et il existe un sous décalage de 0.64mm (+/- 0.92) mm en présence du variant, p= 0.02.

En V5, le segment ST est au dessus de la ligne iso-électrique de 0.33 (+/- 0.44) quand le variant est absent et il existe un sous décalage de 0.93 (+/- 0.74) mm en présence du variant, $p < 0.01$.

En V6, le segment ST est au dessus de la ligne iso-électrique de 0.19 mm (+/- 0.54) quand le variant est absent et il existe un sous décalage de 0.84 mm (+/- 0.70) en présence du variant, $p < 0.01$.

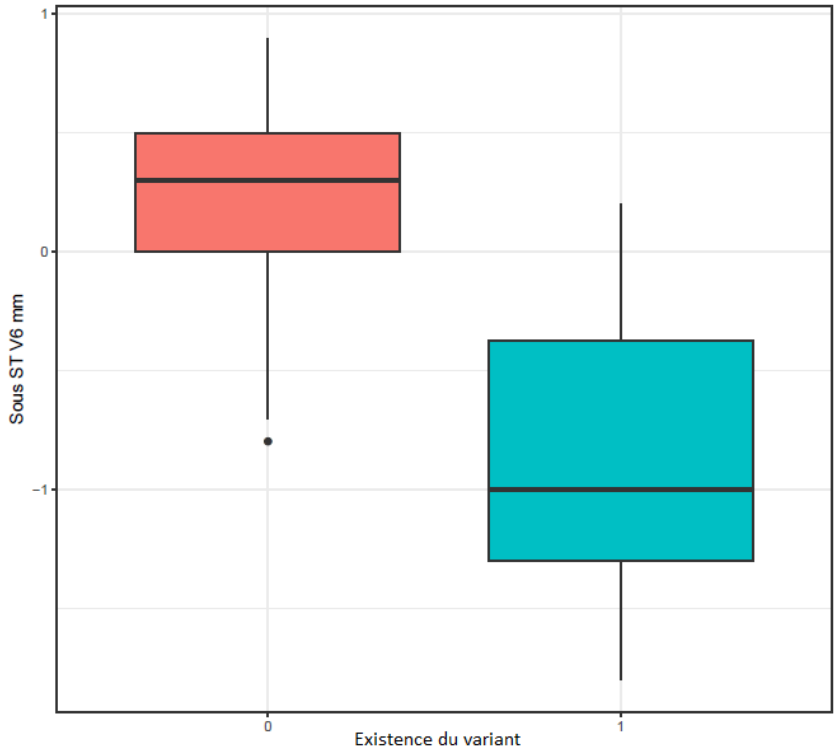

Figure 12 : Comparaison de l'amplitude du sous décalage du segment ST en V6 en fonction de la présence ou non du variant

Segment ST en V6 à 0.191 mm(±0.541) en l'absence de variant et à -0.838 mm (±0.695) en présence du variant, p <0.01

Par contre, même si il y a plus de positivité de l'onde T dans les dérivations latérales quand le variant est absent, cela n'est pas statistiquement significatif.

Analyse qualitative des ECG

On peut analyser les électrocardiogrammes des différents patients à la fois en fonction de la présence ou non du variant, et de la présence ou non d'une CMH associée.

Voici différents profils de patients avec leur électrocardiogramme.

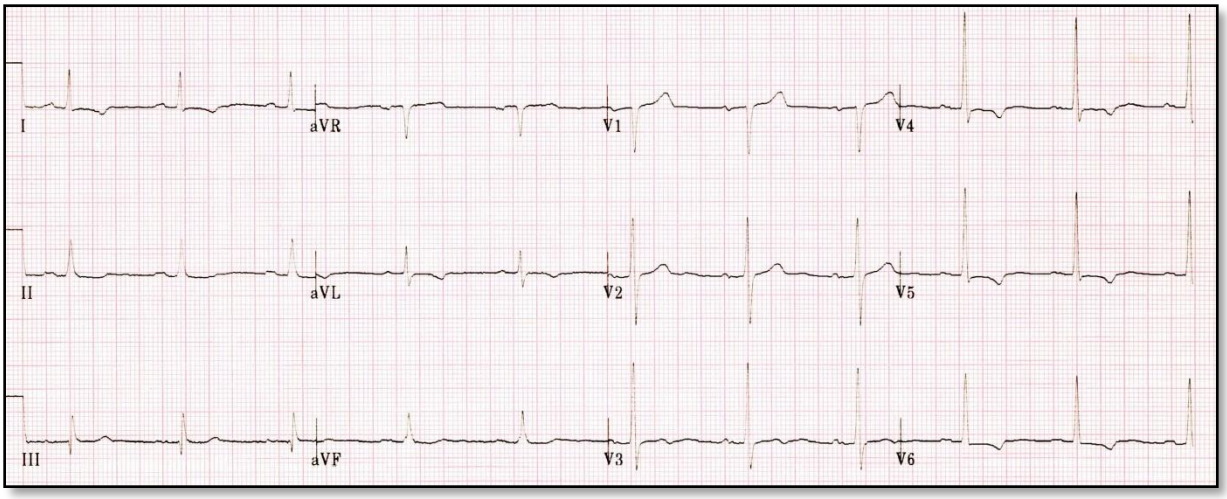

Figure 13 : ECG du patient II:1

Existence de CMH, variant absent

Ondes T négatives dans le territoire latéral

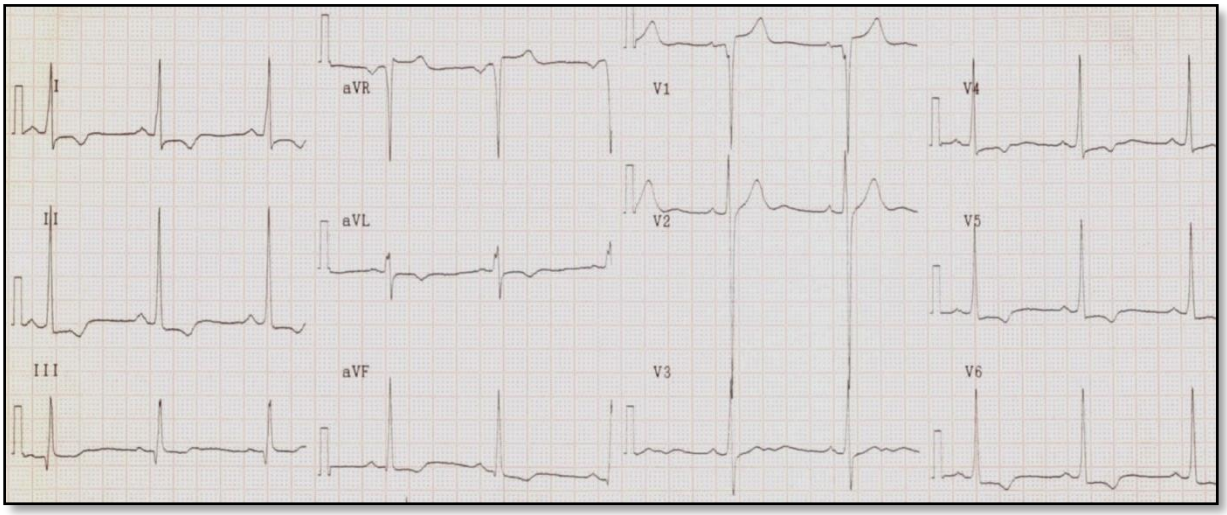

Figure 14 : ECG patient III:3

Présence d'une CMH et du variant

HVG électrique, avec un sous décalage du segment ST et des ondes T négatives dans le territoire latéral.

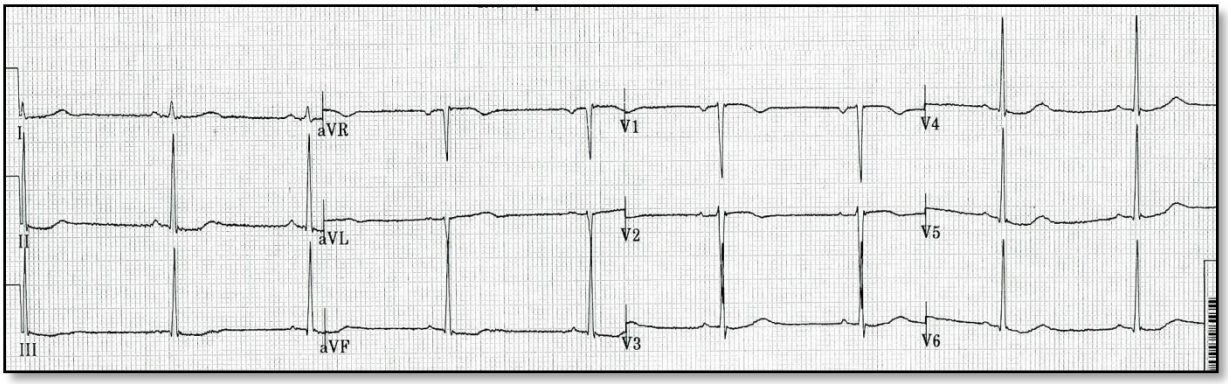

Figure 15 : ECG du patient IV:8

Absence de CMH, présence du variant.

Discret sous décalage du segment ST latéral, sans HVG électrique, et avec des ondes T positives dans le même territoire

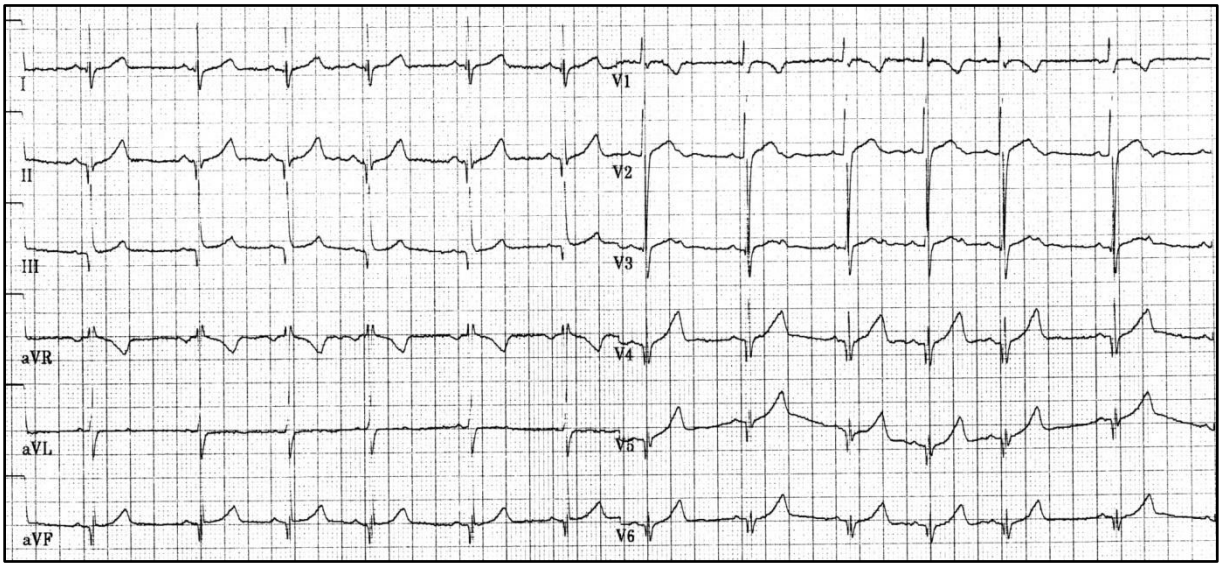

Figure 16 : ECG du patient IV:24

Présence du variant, absence de CMH

ECG dans les limites de la normale.

Enfin, on note que chez 2 patients, le variant existe mais sans anomalies notables sur l'électrocardiogramme. Il n'y avait pas non plus de CMH associée. Il s'agit du patient IV :22 et IV :24 (dont voici l'ECG), qui ont tous les deux la particularité d'être des enfants (ECG réalisé à l'âge de 13 ans et de 6 ans).

Discussion

Notre étude a permis de mettre en évidence un phénotype spécifique dans un cas de fibrillation ventriculaire familiale. L'existence d'une corrélation phénotype-génotype jamais décrit, suggère l'identification d'un possible nouveau syndrome de mort subite héréditaire.

Les patients avec le variant on un sous décalage dans le territoire latéral plus marqué que les patients sans la variant. Par contre, la positivité ou la négativité de l'onde T ne semble pas se démarquer en fonction du génotype.

L'analyse qualitative de ces ECG suggère que l'aspect de sous décalage du segment ST est commun à la fois à la CMH et à la présence du variant, cependant en présence d'une CMH l'onde T est négative au décours, alors qu'elle est plutôt positive quand le variant est présent seul.

Cet aspect ECG pourrait être le signe avant-coureur de l'apparition d'une CMH. Cependant, le cas index (III :9) a eu deux échographies à 7 ans d'intervalle. Sur la première échographie, il existait un aspect de CMD débutante, et la deuxième échographie était normalisée, sans aucun aspect de CMH. Ceci est donc en défaveur de cette hypothèse.

Le variant génétique identifié dans ACTN2 pourrait donc être responsable d'un phénotype spécifique, indépendant d'une CMH, conférant un risque de mort subite par fibrillation ventriculaire.

Connaissances actuelles sur l'α-actinine 2

Connaissances générales

L'α-actinine appartient à la superfamille des spectrines, qui représente un groupe de protéines du cytosquelette, et dont la principale fonction est de se lier à la protéine d'Actinine.

Il existe chez l'humain 4 gènes qui codent pour des isoformes d'α- actinine différentes, toutes trouvées dans des tissus différents. L'ACTN3 code pour les muscles striés, et ACTN1 et ACTN4 codent pour les isoformes qui ne sont pas exprimées dans les muscles.(37)

Le gène ACTN2, situé sur le chromosome 1, est l'un des 4 isoformes codant pour l'alpha-actinine, il est le seul à être exprimé dans le muscle cardiaque, et plus particulièrement dans le Z-disque.

La protéine d'alpha-actinine se compose de 3 domaines : deux calponin-homology domaines (CH1 et CH2) forment la partie N-terminale, dite ABD (Actin Binding Domain) qui permet l'association aux filaments d'actine. Puis, il existe 4 zones répétitives centrales, dont la structure est de type Spectrine (une centaine de résidus s'organisant en triple hélice), et permet de se lier aux protéines ayant des structures similaires (SR1, SR2, SR3, SR4). Cette partie se nomme le domaine « Rod ». Enfin, la partie C-terminale, dite Calmomoduline-like domain (CaM) est composée de deux motifs EF (EF1-2 et Ef3-4) qui permettent de stabiliser le calcium.

L'α-actinine 2 s'organise en dimère antiparallèle.(38)

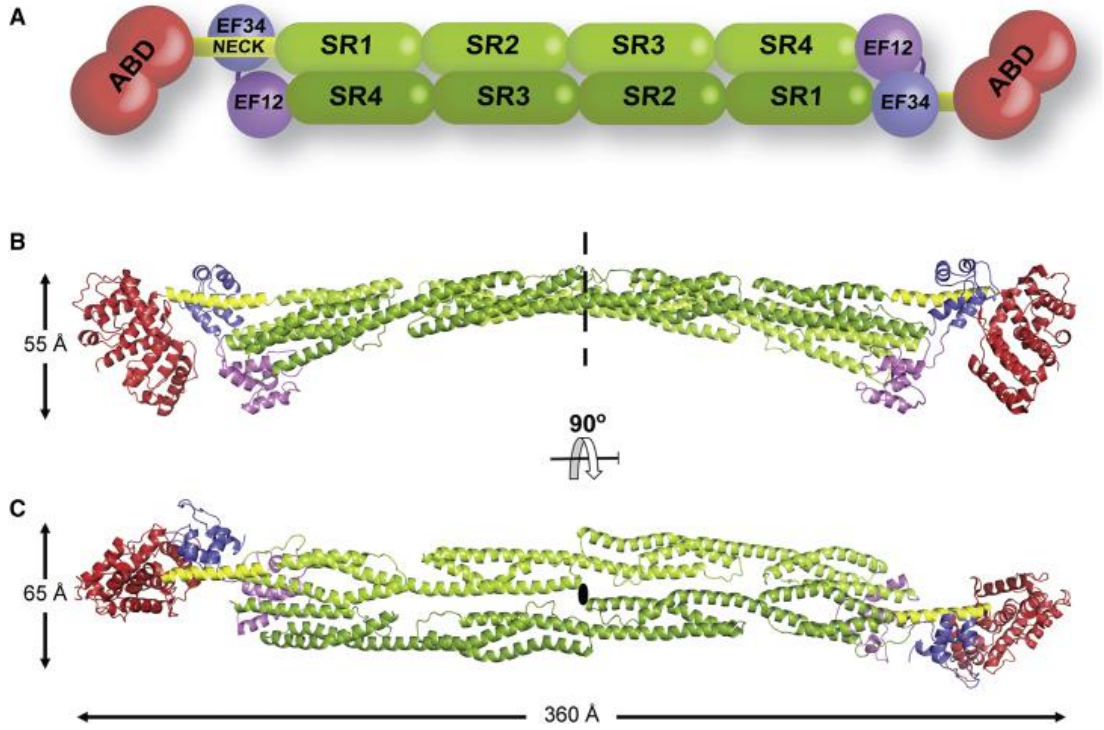

Figure 17 : Structure de l'α-actinine 2

Selon Ribeiro et al., "The Structure and Regulation of Human Muscle α-Actinin.", Cell 2014

L'α-actinine 2 est donc exprimée dans le muscle cardiaque, et s'associe aux filaments d'actine-F, notamment dans la ligne Z. En se liant de façon directe ou indirecte à de nombreux partenaires, elle

participe à la liaison des filaments d'actine entre eux. Ces interactions complexes permettent un assemblage des sarcomères, et la stabilisation des fibres musculaires.

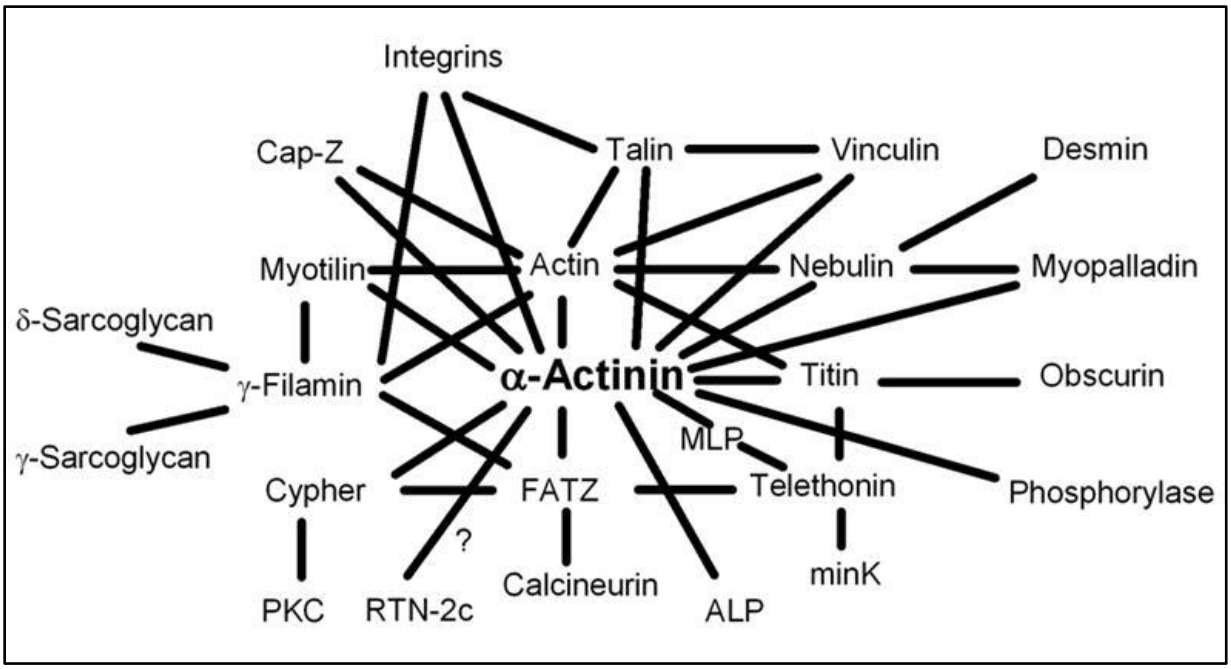

Figure 18 : les partenaires de l'α-actinine2,

Selon Wang et al., « Dynamics of Z-Band Based Proteins in Developing Skeletal Muscle Cells. », 2005

Pathogénicité

Différentes mutations sur l'α-actinine 2 ainsi que le domaine protéique en cause ont déjà été décrite dans un certain nombre de cardiopathies. La Table 4 regroupe les différents variants identifiés et leur correspondance phénotypique supposée.

Mutation	Domain	Disease/Phenotype	Reference
Gln9Arg	ABD	CMD	Mohapatra B et al.. Mol Genet Metab. 2003
Gly111Val	ABD, CH1	HCM	Theis JL et al Biochem Biophys Res Commun. 2006
Ala119Thr	ABD, CH1	HCM, DCM, FVI, LVNC, SUD	Chiu C et al. J Am Coll Cardiol. 2010 Bagnall RD et al. BMC Med Genet. 2014
Met228Thr	ABD, CH2	HCM + Atrial Arrhythmias	Girolami F et al. Circ Cardiovasc Genet. 2014
Thr495Met	Rod : SLR2	HCM	Mohapatra B et al.. Mol Genet Metab. 2003 Bagnall RD et al. BMC Med Genet. 2014
Glu583Ala	Rod : SLR3	HCM	Bagnall RD et al. BMC Med Genet. 2014
Glu628Gly	Rod : SLR3	HCM	Bagnall RD et al. BMC Med Genet. 2014
Arg759Thr	CaM, EF12	HCM	Theis JL et al Biochem Biophys Res Commun. 2006

Table 4 : Mutations sur l'actinine 2 et pathogénicité

D'après The actinin family of actin cross-linking proteins – a genetic perspective, Murphy and Young, Cell and Biosciences 2015

On constate que des mutations sur cette protéine sont responsables d'atteintes cardiaques très diverses ce qui pourrait s'expliquer par les multiples interactions de cette protéine.

Si on s'intéresse plus particulièrement à la mutation Ala119Thr, qui se trouve sur le même domaine que la mutation retrouvée dans notre famille, on constate de nombreuses similitudes.

Cette mutation de l'ACTN2 a été décrite dans deux familles australiennes présentant des phénotypes très variés avec des patients porteurs de CMH, de CMD, non compaction du ventricule gauche, et de fibrillation ventriculaire idiopathique. Le probant d'une des familles avait une non compaction du ventricule gauche, et son électrocardiogramme était décrit comme ayant des modifications non spécifiques de l'onde T et du segment ST.(39)

Cet électrocardiogramme présente des similitudes avec ceux de la famille que nous avons étudié, et notamment avec l'ECG de la probante, avec un discret sous décalage du segment ST dans les dérivations latérales, et une onde T positive.

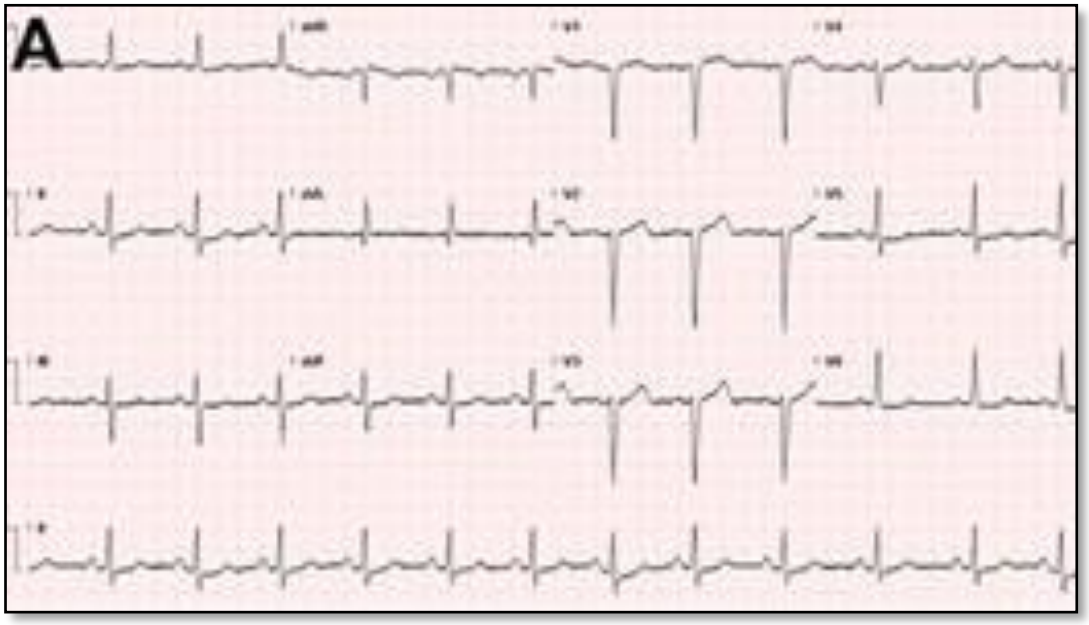

Figure 19 : ECG d'un patient ayant une mutation sur l'α-actinine 2 et une non compaction du ventricule gauche.

Hypothèses physiopathologiques

Dans la famille étudiée, le diagnostic de fibrillation ventriculaire idiopathique était initialement évoqué devant l'absence de phénotype commun expliquant les évènements rythmiques. En effet, il existait des phénotypes assez variés, mais surtout de nombreux évènements rythmiques avec plusieurs morts subites avant l'âge de 40, voire de 35 ans. Le phénotype de CMH est le plus fréquemment rencontré, mais sont également retrouvés des cœurs morphologiquement sains, une cardiopathie dilatée et un aspect de non compaction du ventricule gauche.

On peut supposer que tous ces phénotypes sont en lien avec le même variant sur l'ACTN2, comme cela était le cas dans la famille australienne précédemment décrite. Cependant, une telle hétérogénéité phénotypique n'est pas fréquente. On observe souvent un degré d'atteinte variable (en cas de pénétrance incomplète), mais il est inhabituel qu'une même mutation soit responsable de phénotypes aussi différents au sein d'une même famille. De plus, dans cette famille, il existe à la fois une atteinte structurelle et une atteinte rythmique.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'α-actinine 2 a un rôle majeur dans le Z-disque, et se lie à de nombreux partenaires, que l'ont peut séparer en différentes catégories, ce qui pourrait expliquer cette hétérogénéité.

Tout d'abord, elle a un rôle dans la stabilisation du muscle strié, et on peut aisément penser qu'une désorganisation des sarcomères entraine des modifications morphologiques cardiaques, comme une CMH. En effet, la perte de fonction des fibres musculaires conduit à l'hypertrophie compensatrice, qui devient délétère par la suite.

Il a de plus été démontré que l'α-actinine 2 interagit avec des canaux ioniques tels que les canaux potassiques codés par les gènes KCN4A et KCNA5 via sa partie centrale(40), (41). Ces canaux sont impliqués dans la mort subite notamment dans le syndrome du QT long. Il existe également un lien avec le canal sodique codé par le gène SCN5A,(42) et les canaux calciques(43). Ces liens avec les canaux ioniques pourraient entrainer une modification des propriétés du potentiel d'action cardiaque, ce qui pourrait expliquer les nombreux évènements rythmiques dans cette famille.

La multiplicité des partenaires de l'α- actinine 2 potentiellement impliqués est une piste pour expliquer la diversité phénotypique retrouvée dans cette famille. L'apparition d'un phénotype plutôt qu'un autre pourrait être liée à l'association avec d'autres facteurs génétiques, puisqu'on observe plutôt un phénotype varié dans la première branche, et plutôt un phénotype de CMH dans la seconde branche. Cependant, nous ne disposons pas de suffisamment d'informations dans cette famille pour pouvoir l'affirmer, les données manquantes étant principalement liées à de nombreuses morts subites chez des sujets jeunes.

Limites et perspectives :

La modification de fonction en lien avec ce variant est pour l'instant inconnue. On peut imaginer réaliser une analyse comparative des cardiomyocytes dérivés d'induced pluripotent stem cell chez les patients de la même famille ayant des phénotypes différents, que l'on pourrait comparer aux

témoins familiaux. Cela pourrait permettre de mieux comprendre la pathogénicité de ce variant. On pourrait ensuite comparer ce qui est commun entre ces patients en termes de courant ioniques (donc lié à l'ACTN2) et ce qui diffère, y compris chez les patients contrôles. En effet, il existe potentiellement d'autres variants non mis en évidence à l'heure actuelle qui pourraient alors être démasqués.

Une des problématiques chez ces patients est également l'absence de stratification du risque rythmique, comme cela avait été fait dans la CMH. Cependant, à l'heure actuelle, chez les patients que nous avons pu explorer, aucun des patients ayant le variant sans phénotype de CMH n'ont présenté d'évènements rythmiques. Il est donc possible que ce variant s'exprime de façon variable, et que le phénotype de CMH soit le phénotype à risque de mort subite. Malheureusement, beaucoup de ces patients ont présenté des morts subites jeunes, et nous ne disposons pas d'explorations cardiologiques pour eux, notamment pour la mère du cas index.

Conclusion

Nous avons mis en évidence dans une famille atteinte de fibrillation ventriculaire idiopathique à la fois une mutation sur le gène de l'ACTN2, et un phénotype électrocardiographique, défini par la présence d'un sous décalage du segment ST dans les dérivations latérales. Sur le plan morphologique, cette famille présente des phénotypes très variés, probablement en lien avec les rôles très divers que joue l'α-actinine 2. Il ne s'agit donc pas d'une authentique fibrillation ventriculaire idiopathique, mais probablement d'un syndrome méconnu jusqu'alors.

L'analyse toujours plus poussée du génome permet de découvrir de nouvelles mutations, dont certaines sont responsables de mort subite. Dans notre cas, la taille de la famille, ainsi que les connaissances que nous avons déjà sur la pathogénicité des mutations sur l'ACTN2 sont des arguments forts pour considérer cette mutation comme responsable des évènements rythmiques.

Des analyses fonctionnelles de la pathogénicité de ce variant serait nécessaire pour mieux identifier les voies physiopathologiques impliquées dans ce syndrome. L'avènement de la génération de cardiomyocytes dérivés d'induced pluripotent stem cell pourrait particulièrement être adapté dans cette famille ou les deux principales branches semblent présenter des caractéristiques phénotypiques différentes.

La recherche de cette mutation pourrait être proposée à titre systématique dans les cas de FVI, et pourrait permettre grâce au phénotype spécifique identifié dans ce travail, une prise en charge adaptée des patients. En l'absence de données sur la stratification du risque rythmique l'implantation d'un DAI ne peut cependant pas être proposée systématiquement à ce stade chez ces patients.

Bibliographie

1. Zipes DP, Wellens HJJ. Sudden Cardiac Death. Circulation. 1998 Nov 24;98(21):2334–51.

2. de Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, van Ree JW, Daemen MJ, Houben LG, 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 Nov 15;30(6):1500–5.

3. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J. 2016 Nov 7;37(42):3232–45.

4. Lawler W. The negative coroner's necropsy: a personal approach and consideration of difficulties. J Clin Pathol. 1990 Dec 1;43(12):977–80.

5. 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. 2007 May 1;93(5):601–5.

6. Marsman RF, Tan HL, Bezzina CR. Genetics of sudden cardiac death caused by ventricular arrhythmias. Nat Rev Cardiol. 2014 Feb;11(2):96–111.

7. Meyer L, Stubbs B, Fahrenbruch C, Maeda C, Harmon K, Eisenberg M, et al. Incidence, causes, and survival trends from cardiovascular-related sudden cardiac arrest in children and young adults 0 to 35 years of age: a 30-year review. Circulation. 2012 Sep 11;126(11):1363–72.

8. Semsarian C, Ingles J. Molecular autopsy in victims of inherited arrhythmias. J Arrhythmia. 2016 Oct;32(5):359–65.

9. Lunetta P, Lounamaa A, Sihvonen S. Surveillance of injury-related deaths: medicolegal autopsy rates and trends in Finland. Inj Prev J Int Soc Child Adolesc Inj Prev. 2007 Aug;13(4):282–4.

10. Shojania KG, Burton EC. The Vanishing Nonforensic Autopsy. N Engl J Med. 2008 Feb 28;358(9):873–5.

11. Margey R, Roy A, Tobin S, O'Keane CJ, McGorrian C, Morris V, et al. Sudden cardiac death in 14- to 35-year olds in Ireland from 2005 to 2007: a retrospective registry. Europace. 2011 Oct 1;13(10):1411–8.

12. Puranik R, Chow CK, Duflou JA, Kilborn MJ, McGuire MA. Sudden death in the young. Heart Rhythm. 2005 Dec;2(12):1277–82.

13. Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. Cardiovasc Res. 2001 May;50(2):399–408.

14. Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d'Amati G, de Gouveia RH, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. Virchows Arch Int J Pathol. 2017 Dec;471(6):691–705.

15. 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. 2005 Jul 12;112(2):207–13.

16. 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. 2017 Sep;10(9):e005236.

17. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2007 Dec 12;29(2):270–6.

18. Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. Circulation. 1995 Aug 15;92(4):785–9.

19. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014 Oct 14;35(39):2733–79.

20. Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet Lond Engl. 2013 Jan 19;381(9862):242–55.

21. O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastasakis A, Rapezzi C, et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). Eur Heart J. 2014 Aug 2;35(30):2010–20.

22. Adler E. SCN5A—A Mechanistic Link Between Inherited Cardiomyopathies and a Predisposition to Arrhythmias? JAMA. 2005 Jan 26;293(4):491.

23. Herman ARM, Cheung C, Gerull B, Simpson CS, Birnie DH, Klein GJ, et al. Outcome of Apparently Unexplained Cardiac Arrest: Results From Investigation and Follow-Up of the Prospective Cardiac Arrest Survivors With Preserved Ejection Fraction Registry. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016 Jan;9(1):e003619.

24. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart Rhythm. 2011 Aug;8(8):1308–39.

25. Tester DJ, Spoon DB, Valdivia HH, Makielski JC, Ackerman MJ. Targeted Mutational Analysis of the RyR2-Encoded Cardiac Ryanodine Receptor in Sudden Unexplained Death: A Molecular Autopsy of 49 Medical Examiner/Coroner's Cases. Mayo Clin Proc. 2004 Nov;79(11):1380–4.

26. Tester DJ, Ackerman MJ. Postmortem Long QT Syndrome Genetic Testing for Sudden Unexplained Death in the Young. J Am Coll Cardiol. 2007 Jan;49(2):240–6.

27. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. Heart Rhythm. 2013 Dec;10(12):1932–63.

28. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. Nature. 1998 Mar;392(6673):293–6.

29. Waldmann V, Bougouin W, Karam N, Dumas F, Sharifzadehgan A, Gandjbakhch E, et al. Characteristics and clinical assessment of unexplained sudden cardiac arrest in the real-world setting: focus on idiopathic ventricular fibrillation. Eur Heart J. 2018 Jun 1;39(21):1981–7.

30. 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). Europace. 2015 Aug 29;euv319.

31. Knecht S, Sacher F, Wright M, Hocini M, Nogami A, Arentz T, et al. Long-Term Follow-Up of Idiopathic Ventricular Fibrillation Ablation. J Am Coll Cardiol. 2009 Aug;54(6):522–8.

32. Viskin S, Belhassen B. Idiopathic ventricular fibrillation. Am Heart J. 1990 Sep;120(3):661–71.

33. 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. 2017 Oct;14(10):1442–8.

34. Stramba-Badiale M, Karnad DR, Goulene KM, Panicker GK, Dagradi F, Spazzolini C, et al. For neonatal ECG screening there is no reason to relinquish old Bazett's correction. Eur Heart J. 2018 Aug 14;39(31):2888–95.

35. Le Scouarnec S, Karakachoff M, Gourraud J-B, Lindenbaum P, Bonnaud S, Portero V, et al. Testing the burden of rare variation in arrhythmia-susceptibility genes provides new insights into molecular diagnosis for Brugada syndrome. Hum Mol Genet. 2015 May 15;24(10):2757–63.

36. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med Off J Am Coll Med Genet. 2015 May;17(5):405–24.

37. Beggs AH, Byers TJ, Knoll JH, Boyce FM, Bruns GA, Kunkel LM. Cloning and characterization of two human skeletal muscle alpha-actinin genes located on chromosomes 1 and 11. J Biol Chem. 1992 May 5;267(13):9281–8.

38. Sjöblom B, Salmazo A, Djinović-Carugo K. α-Actinin structure and regulation. Cell Mol Life Sci. 2008 Sep;65(17):2688–701.

39. Bagnall RD, Molloy LK, Kalman JM, Semsarian C. Exome sequencing identifies a mutation in the ACTN2 gene in a family with idiopathic ventricular fibrillation, left ventricular noncompaction, and sudden death. BMC Med Genet [Internet]. 2014 Dec [cited 2018 Jul 22];15(1). Available from: http://bmcmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12881-014-0099-0

40. Cukovic D, Lu GW, Wible B, Steele DF, Fedida D. A discrete amino terminal domain of Kv1.5 and Kv1.4 potassium channels interacts with the spectrin repeats of alpha-actinin-2. FEBS Lett. 2001 Jun 1;498(1):87–92.

41. Maruoka ND, Steele DF, Au BP, Dan P, Zhang X, Moore ED, et al. alpha-actinin-2 couples to cardiac Kv1.5 channels, regulating current density and channel localization in HEK cells. FEBS Lett. 2000 May 12;473(2):188–94.

42. Ziane R, Huang H, Moghadaszadeh B, Beggs AH, Levesque G, Chahine M. Cell Membrane Expression of Cardiac Sodium Channel $Na_v1.5$ Is Modulated by α-Actinin-2 Interaction. Biochemistry. 2010 Jan 12;49(1):166–78.

43. Lu L, Zhang Q, Timofeyev V, Zhang Z, Young JN, Shin H-S, et al. Molecular coupling of a Ca2+-activated K+ channel to L-type Ca2+ channels via alpha-actinin2. Circ Res. 2007 Jan 5;100(1):112–20.

Titre de thèse

Etude phénotypique d'un nouveau variant sur le gène de l'alpha actinine 2, responsable de mort subite

---

Résumé

La mort subite d'origine cardiaque de l'adulte jeune est un problème de santé publique à cause de son ampleur et du retentissement psychologique engendré. Dans une majorité des cas, on retrouve une cardiopathie sous jacente ou une canalopathie ; quand ce n'est pas le cas, on parle de fibrillation ventriculaire idiopathique. L'objectif de cette étude est d'étudier le phénotype d'une famille victime de fibrillation ventriculaire idiopathique porteuse d'un variant sur l'α-actinine 2 jusqu'alors méconnu.

Il s'agit d'une étude avec suivi prospectif et recueil rétrospectif des données, monocentrique, réalisée au CHU de Nantes entre 1999 et 2018. 19 patients ont été inclus, avec recueil des évènements cliniques, des ECG et des ETT, et du génotype.

La présence du variant avait une bonne ségrégation avec la présence d'une cardiopathie, et nous avons mis en évidence un phénotype électrocardiographique chez les patients porteurs du variant, caractérisé par un sous décalage du segment ST dans les dérivations latérales.

Cette étude suggère l'existence d'un nouveau syndrome en lien avec ce variant - associant troubles du rythme ventriculaires, anomalies échographiques et ECG - confirmant que sous le terme de FVI existent des syndromes non identifiés jusqu'alors.

Mots clefs : Mort subite, Fibrillation ventriculaire idiopathique, α-actinine 2, ACTN2.