



HAL
open science

Mort subite d'origine cardiaque à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde : physiopathologie des troubles du rythmes ventriculaire

Abdul Waheed Manati

► To cite this version:

Abdul Waheed Manati. Mort subite d'origine cardiaque à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde : physiopathologie des troubles du rythmes ventriculaire. Cardiologie et système cardiovasculaire. Université de Lyon, 2018. Français. NNT : 2018LYSE1112 . tel-01875736

HAL Id: tel-01875736

<https://theses.hal.science/tel-01875736>

Submitted on 17 Sep 2018

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

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



N°d'ordre NNT : 2018LYSE1112

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1
Ecole Doctorale N° 205
Ecole doctorale interdisciplinaire de science et santé(EDISS)

Spécialité de doctorat : *Rythmologie*
Discipline : *(Cardiologie)*

Soutenue publiquement le 29/06/2018, par :

(Abdul Waheed MANATI)

**MORT SUBITE D'ORIGINE CARDIAQUE A LA PHASE AIGÛE DE
L'INFARCTUS DU MYOCARDE**

Physiopathologie des troubles du rythme ventriculaire

Devant le jury composé de :

Monsieur MANSOURATI Jacques : Président du jury, rapporteur et examinateur

Madame SCRIDON Alina : Rapporteur et examinateur

Monsieur CHEVALIER Philippe : Examineur

Madame MARCEL CHATELAIN Dominique : Examineur

Dédicace

Au nom de Dieu, Allah

A la mémoire de mes grands parents

Puisse Dieu les accueillir dans son infinie miséricorde

A celui qui a toujours garni mes chemins avec la force et lumière . . .

Mon très cher père, Abdul Hamid

A la plus belle perle du monde . . . ma très chère mère, Zakia

A mes chères sœurs, Sahar et Morsal

En leur souhaitant tout le succès . . . tout le bonheur

A ma chère épouse, Narges, pour l'amour et respect qui m'a toujours accordé

A mon binôme, Saeed, pour le frère aimable qu'il était et qu'il restera pour moi

A tous mes proches, mes oncles et mes tantes . . .

Pour une sincérité merveilleuse . . . jamais oubliable . . . en leur souhaitant tout le bonheur

A tous mes enseignants et professeurs

Qui m'a aidé à franchir un horizon dans ma vie . . .

Aimablement

Abdul Waheed Manati

Je dédie ce modeste travail de thèse . . .

Remerciements:

Ce mémoire de thèse est le résultat d'un travail de recherche de près de trois ans. En préambule, je veux adresser tous mes remerciements aux personnes avec lesquelles j'ai pu échanger et qui m'ont aidé pour la rédaction de ce mémoire ainsi que aux responsables de tous les établissements de santé, des enseignements supérieurs, des centres de recherches scientifiques et des laboratoires aussi bien en France qu'en Afghanistan pour leurs soutiens et suivis généreux.

En commençant par remercier tout d'abord Monsieur Philippe CHEVALIER, directeur de cette thèse de doctorat, pour son accueil sympathique au sein de son service prestigieux et pour son aide vitale et précieuse ainsi que pour le temps qu'il m'a consacré et pour l'autonomie qui m'a confié tout au long de ce travail de recherche scientifique.

Merci à Madame Elodie MOREL, chargée des études au centre de référence de troubles du rythme héréditaire qui a su me guider vers une bonne rédaction des articles et de cette thèse.

Je tiens bien sûr à remercier tous et toutes les membres du jury et en tout particulier mes rapporteurs, Mme. Alina SCRIDON et M. Jacques MANSOURATI pour leurs avis favorables et leurs participations actives et sympathiques.

Un Grand remerciement va au Professeur Timour QADIRI, Maître de Conférences en pharmacologie médicale et au Dr. Allain TABIB, médecin légiste et pathologiste à l'IML, qui m'ont accordé un peu de leurs temps pour discuter autour de sujets diverses et pour ses recommandations pour ce travail de thèse de doctorat et ainsi pour leurs accueils gentils au sein de ses laboratoires pendant la durée de ma thèse de doctorat et aussi mon Master 2.

Merci à Madame Dominique Marcel CHATELAIN, Maître de conférences en Pharmacie, pour son suivi et son encouragement pendant mon travail de thèse et pour son implication dans l'attribution d'une bourse d'étude du gouvernement français et pour sa participation comme un membre de jury.

Je tenais également à remercier Monsieur Allain MASSETO, attaché de coopération auprès de l'ambassade de France en Afghanistan pour m'avoir accordé cette bourse d'étude d'une durée d'environ trois ans à titre exceptionnel.

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à ma famille : Mes parents, mes petites sœurs et mon petit frère, mon épouse et à tous mes proches et amis, qui m'ont accompagné, aidé, soutenu et encouragé tout au long de la réalisation de ce travail de thèse.

RESUME EN FRANÇAIS

La majorité des morts subites correspond à un infarctus du myocarde, c'est-à-dire à une occlusion aiguë d'une artère coronaire, compliqué de trouble du rythme ventriculaire. On ne sait pas pourquoi à degré d'ischémie myocardique équivalent, à âge, sexe et statut clinique égaux, un patient développera des arythmies ventriculaires alors qu'un autre n'aura aucune complication rythmique.

Dans cette étude, nous aborderons deux approches de l'étude de la mort subite. D'une part, le recueil de données biologiques et cliniques et d'autre part une approche génétique.

Ainsi, il a été mis en évidence que le polymorphisme Gln27Glu du gène ADRB2 semble prédisposer les patients à l'apparition rapide de la fibrillation ventriculaire dans le cadre d'une ischémie cardiaque. Cette étude suggère également que la présence de variants dans le gène GJA1 près de résidus soumis à la méthylation pourrait être liée à la survenue de la fibrillation ventriculaire chez les patients avec infarctus du myocarde.

Ces nouvelles données permettent d'améliorer les connaissances sur la mort subite à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et d'envisager dans le futur de nouvelles stratégies de prévention.

TITLE

CARDIAC SUDDEN DEATH AT THE ACUTE PHASE OF MYOCARDIAL INFARCTION

Pathophysiology of ventricular arrhythmias

ABSTRACT

The majority of cardiac sudden deaths correspond to a myocardial infarction, ie an acute occlusion of a coronary artery, complicated by ventricular arrhythmia. It is not known why, at equivalent degree of myocardial ischemia, at equal age, sex and clinical status, one patient will develop ventricular arrhythmias while another will have no rhythmic complication.

In this study, we will discuss two approaches to the study of sudden death. On the one hand, the collection of biological and clinical data and on the other hand a genetic approach.

Thus, it has been shown that the Gln27Glu polymorphism in the ADRB2 gene seems to predispose patients to the rapid onset of ventricular fibrillation in the setting of cardiac ischemia. This study also suggests that the presence of variants in the GJA1 gene near residues subjected to methylation may be related to the occurrence of ventricular fibrillation in patients with myocardial infarction.

These new data help to improve knowledge on sudden death in the acute phase of myocardial infarction and to consider new prevention strategies in the future.

TABLES DES MATIÈRES

Dédicace.....	2
REMERCIEMENTS.....	3
Résumé français.....	4
Résumé anglais.....	5
TABLES DES MATIÈRES.....	6
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES ABBRÉVIATIONS.....	11-12
I- INTRODUCTION.....	14
1- Anatomie du cœur.....	14
<i>1.1. Anatomie externe.....</i>	<i>14</i>
<i>1.2. Anatomie interne.....</i>	<i>15</i>
<i>1.2.1. Circulation sanguine intracardiaque.....</i>	<i>16</i>
<i>1.2.2. Appareil valvulaire.....</i>	<i>17</i>
<i>1.2.3. Structure de la paroi cardiaque.....</i>	<i>18</i>
<i>1.2.4. Tissu nodale.....</i>	<i>19</i>
<i>1.3. Vascularisation myocardique : réseau coronaires.....</i>	<i>19</i>
<i>1.3.1. Le réseau coronaire artériel.....</i>	<i>19</i>
<i>1.3.2. Le réseau coronaire veineux.....</i>	<i>20</i>
2- Physiologie du cœur.....	21
<i>2.1. Physiologie générale.....</i>	<i>21</i>
<i>2.1.1. Systole et diastole.....</i>	<i>22</i>
<i>2.1.2. Le cycle cardiaque.....</i>	<i>22</i>
<i>2.2. L'activité électrique cardiaque.....</i>	<i>25</i>
<i>2.2.1. Canaux ioniques et conduction cardiaque.....</i>	<i>26</i>
<i>2.3. Le couplage excitation-contraction.....</i>	<i>27</i>
<i>2.4. La fonction cardiaque.....</i>	<i>27</i>
<i>2.4.1. Le débit sanguin.....</i>	<i>27</i>
<i>2.4.2. Le volume d'éjection systolique.....</i>	<i>27</i>
<i>2.4.3. Précharge et postcharge.....</i>	<i>28</i>
<i>2.5. Adaptation à l'effort.....</i>	<i>29</i>
<i>2.6. Mécanismes régulateurs.....</i>	<i>29</i>

3- Mort Subite Cardiaque (MSc) à la phase aigüe de l'infarctus du myocarde.....	30
3.1. Mort subite d'origine cardiaque (MSc).....	30
3.2. Epidémiologie et étiologie.....	31
3.3. La stratification du risque	32
3.4. Aspect génétique de la mort subite.....	33
3.4.1. Prédilection génétique à la mort subite.....	34
3.4.2. Etudes familiales.....	34
3.4.3. Phénotype intermédiaire de la mort subite : les paramètres électrocardiographiques.....	35
3.4.4. Analyse des gènes candidats potentiellement pourvoyeurs de la mort subite.....	35
3.5. Système nerveux autonome et décès cardiaque soudain.....	35
3.5.1. Effets électrophysiologiques de l'activation sympathique.....	37
3.5.2. Le système nerveux parasympathique et les arythmies ventriculaires.....	38
3.5.3. Stimulation de nerf vague (SNV), arythmies ventriculaires et ischémie myocardique.....	38
3.5.4. Mécanisme sous-jacents de l'effet anti-arythmique de stimulation vagale.....	39
4- Syndrome coronarien aigüe et l'infarctus du myocarde (SCA et l'IDM).....	39
4.1. Etiologie	40
4.2. Facteurs du risque et de protection.....	41
4.3. Pathogénèse.....	42
4.4. Variants de l'IDM.....	43
4.5. Signe et Symptômes.....	44
4.6. Dysfonctionnement électrique du cœur.....	44
4.7. Démarches et outils diagnostiques.....	44
5. Pathophysiologie de la mort subite cardiaque causée par la SCA.....	46
5.1. Arrêt cardiaque soudain (ACS) à la phase aigüe de l'IDM.....	47
5.2. Mécanismes des arythmies ventriculaires.....	47
5.3. Susceptibilité générale à la FV d'origine ischémique.....	50
6. Effet antiarythmique de la stimulation vagale après occlusion coronaire : rôle de la fréquence cardiaque (Article [PDF]) : <u>The antiarrhythmic effect of vagal stimulation after acute coronary occlusion</u>) https://journals.viamedica.pl/cardiology_journal/article/download/CJ.a2017/42606	51
II- MATIÈRE ET METHODE.....	55
1) Banque d'échantillons biologiques liée aux maladies rares du trouble du rythme cardiaque.....	55
1.1. Description du projet et résultats attendus.....	55
1.1.1. Critères d'évaluation.....	55
1.1.2. Sujets inclus.....	55
1.1.3. Critères d'inclusion.....	56
1.1.4. Critères d'exclusion.....	56
1.1.5. Objectif principal.....	57
1.1.6. Objectifs secondaires.....	57

1.2. Méthodologie.....	57
1.2.1. Modalités d'information des patients.....	57
1.2.2. Modalités d'information de la famille.....	57
1.2.3. Réalisation des autopsies médico-légales.....	58
1.2.4. Réalisation des explantations cardiaques.....	59
1.2.5. Conservation des prélèvements.....	59
1.2.6. Recueil des données.....	60
1.2.7. Confidentialité des données.....	60
1.2.8. Perspectives : Analyse transcriptomique, analyse génétique.....	60
2) Recherche de marqueurs moléculaires de la mort subite à la phase aigue de l'infarctus du myocarde (Etude MAP-IDM).....	61
2.1. OBJECTIF.....	61
2.2. Hypothèses de travail et Perspectives.....	61
2.3. PLAN EXPERIMENTAL.....	61
2.3.1. Type d'étude.....	61
2.3.2. Effectif.....	61
2.4. Description des étapes de l'étude / Méthode.....	61
2.5. PATIENTS DE L'ETUDE.....	63
2.5.1. Critères d'inclusion.....	63
2.5.2. Critères de non inclusion.....	64
2.5.3. Médication.....	64
2.5.4. Participation simultanée à une autre recherche.....	64
2.6. Visite d'inclusion.....	65
2.7. Investigations cliniques.....	66
2.8. Investigations para-cliniques et biologiques.....	66
2.8.1. Prélèvement sanguin.....	66
2.8.2. Stockage des prélèvements.....	66
2.8.3. Traitement des échantillons.....	66
2.8.4. Exploration génétique.....	67
2.9. GESTION DES DONNEES.....	67
2.9.1. Cahier d'observation.....	67
2.9.2. Documents source.....	67
2.9.3. Archivage.....	67
2.9.4. Gestion informatique des données.....	67
2.9.5. Gestion des prélèvements.....	68
3. ASPECTS STATISTIQUES :.....	68
3.1. Justification du nombre de sujets nécessaires.....	68

IV- Résultats.....	68
1. <i>Polymorphisme Gln27Glu du gène ADRB2 et la mort subite à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.....</i>	<i>68</i>
1.1- <i>Population étudiée.....</i>	<i>68</i>
1.2- <i>Association du génotype avec l'apparition de la FV.....</i>	<i>69</i>
1.3- <i>Délai d'apparition de la FV.....</i>	<i>70</i>
1.4- <i>Interaction entre l'apparition de la FV et d'autres paramètres.....</i>	<i>70</i>
1.5- <i>Mortalité globale.....</i>	<i>70</i>
2. <i>Variants GJA1 et mort subite à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.....</i>	<i>71</i>
V- Discussion.....	72
1- <i>Approche génétique de la mort subite à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.....</i>	<i>72</i>
2- <i>Aspects juridiques des tests génétiques post-mortem en Europe.....</i>	<i>74</i>
3- <i>Consentement à la recherche sur les tissus.....</i>	<i>75</i>
VI- Conclusion.....	76
VII- Références.....	78-90

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Médiastin antérieur
- Figure 2 : Sillons auriculo-ventriculaire et inter-ventriculaire
- Figure 3 : Anatomie interne
- Figure 4 : Arrivée du sang veineux
- Figure 5 : Ejection du sang veineux vers les poumons
- Figure 6 : Retour du sang oxygéné dans l'oreillette gauche
- Figure 7 : Ejection du sang ventriculaire gauche vers l'aorte
- Figure 8 : En systole : vue de la base après ablation des oreillettes
- Figure 9 : En diastole : vue de la base après ablation des oreillettes
- Figure 10 : Structure de la paroi cardiaque
- Figure 11 : Tissu nodal
- Figure 12 : Artères coronaires
- Figure 13 : Réseau coronaire veineux
- Figure 14 : Appareil cardiovasculaire
- Figure 15 : Contraction iso-volumique
- Figure 16 : Ejection systolique
- Figure 17: Relaxation iso-volumétrique
- Figure 18: Remplissage ventriculaire
- Figure 19 : Cycle cardiaque
- Figure 20 : Activité électrique cardiaque
- Figure 21 : Un potentiel d'action cardiaque (A) au-dessus d'une trace ECG de surface (B) montrant les cinq phases de dépolarisation cardiaque et de repolarisation.
- Figure 22: Loi de Starling
- Fig.23- A. Rupture de la plaque, B. agrégation des plaquettes, C. Occlusion luminale
- Figure 24: Schéma d'une jonction gap. Le principal élément, le connexon, est composé de connexines
- Figure 25: polymorphisme Gln27Glu du gène ADRB2.
- Figure 26: Retard entre la douleur thoracique et le début de FV pour les 3 génotypes. (*: $p < 0,05$)
- Fig 27: sites de phosphorylation de la connexine 43
- Figure 28- Possible ways for future research to assess risk factors for VF caused by MI

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Variantes de l'infarctus de myocarde

Tableau 2: Caractéristiques de la population

Tableau 3: Caractéristiques de l'infarctus du myocarde

Tableau 4: Répartition du génotype entre les cas et les contrôles

Tableau 5 : Données cliniques des patients

Tableau 6 : Variants du gène GJA1

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACS : Arrêt cardiaque soudain

ADRB2: Récepteurs bêta 2 adrénergique

AH: Arythmie héréditaire

AMPc: Adénosine Mono Phosphate cyclique

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

Bpm: Battement par minute

BVP: battements ventriculaires prématurés (eng.VPB)

CAVD: Cardiopathie Arythmogène du Ventricule Droit

CBC: Centre de Biotechnologie Cellulaire

CD : coronaire droite

CHD: Coronary heart diseases (fr. MC ou Maladies coronaires)

CHU: Centre hospitalier universitaire

CMD: Cardiomyopathie dilatée

CMH: Cardiomyopathie hypertrophique

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CPP : Comité de protection des personnes

CRB : Centre des Ressources Biologiques

CX : artère circonflexe

DAD: Delayed After Depolarization

DAVD: Dysplasie Arythmogène de Ventricule Droit

DCI: Défibrillateur cardiaque implantable

DNA: Deoxyribonucleic acid (fr. ADN)

DPA: Durée du potentiel d'action (eng. APD)

EAD: Early after depolarization

EAPG: Etudes d'association pan génomique

ECG : Electrocardiogramme

FV: Fibrillation ventriculaire

FEVG: Fraction d'éjection du ventricule gauche

GJA1 : Gap junction apha-1 protein

Gln: Glutamine

Glu: Glutamate ou acide glutamique
GWAS: Genome-wide association study (fr. EAPG: Etudes d'association pan génomique)
HCL : Hospices civils de Lyon
IDM: Infarctus de Myocarde
IDMST+/IDMST-: Infarctus du myocarde avec (+) et sans(-) sus-décalage de segment ST
IMA: Infarctus du myocarde aigu
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IVA : Artère Interventriculaire antérieure
MAC: Maladies des artères coronaires
Mbp: Mega base pair
MSc: Mort subite cardiaque
NS : non significatif
NYHA: New York Heart Association
PEA: Pulseless electrical activity ou fr. Activité électrique sans pouls
RmAch: Récepteur muscarinique à l'acétylcholine
SCA: Syndrome coronaire aigu
SNV: Stimulation du nerf vague
SNS: Stimulation de nerf sympathique
STEMI: ST- elevation myocardial infarction
TdP: Torsade de pointes
TVPC: Tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique
TV: Tachycardie ventriculaire

DISCIPLINE

Cardiologie

MOTS-CLES

Fibrillation ventriculaire, Génétique, Infarctus du myocarde, Mort subite, Système nerveux autonome

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

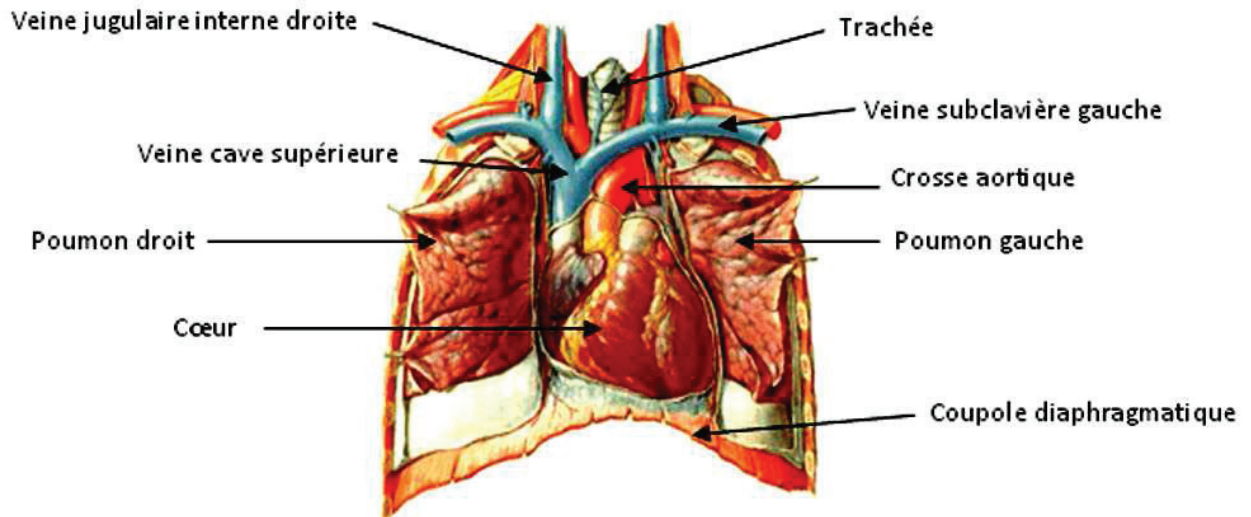
Service de rythmologie, Hôpital cardiologique Louis Pradel, Bron

Institut Neuromyogène, CNRS UMR 5310 - INSERM U1217 Université de Lyon, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Lyon

I-INTRODUCTION

1- ANATOMIE DU COEUR

Le cœur est logé dans le médiastin antérieur délimité latéralement par les poumons, en bas par la coupole diaphragmatique, en avant par le sternum et le grill costal, en haut par la trachée et les gros vaisseaux et en arrière par le médiastin postérieur contenant l'œsophage.



*D'après F. Netter, Atlas d'anatomie humaine
Figure 1 : Médiastin antérieur*

1.1. ANATOMIE EXTERNE

Le cœur est de forme **pyramidale triangulaire** avec un grand axe oblique en avant, à gauche et en bas, une base regardant en haut, en arrière et à droite et un sommet (apex) en regard du 5^o espace intercostal gauche. Ses faces sont antérieure, inférieure et gauche. Elles sont parcourues par un **sillon auriculo-ventriculaire**, perpendiculaire au grand axe du cœur, séparant les deux oreillettes en arrière des deux ventricules en avant et en bas et un **sillon interauriculaire** puis **inter-ventriculaire** perpendiculaire au précédent constituant le plan de clivage entre le cœur droit et le cœur gauche.

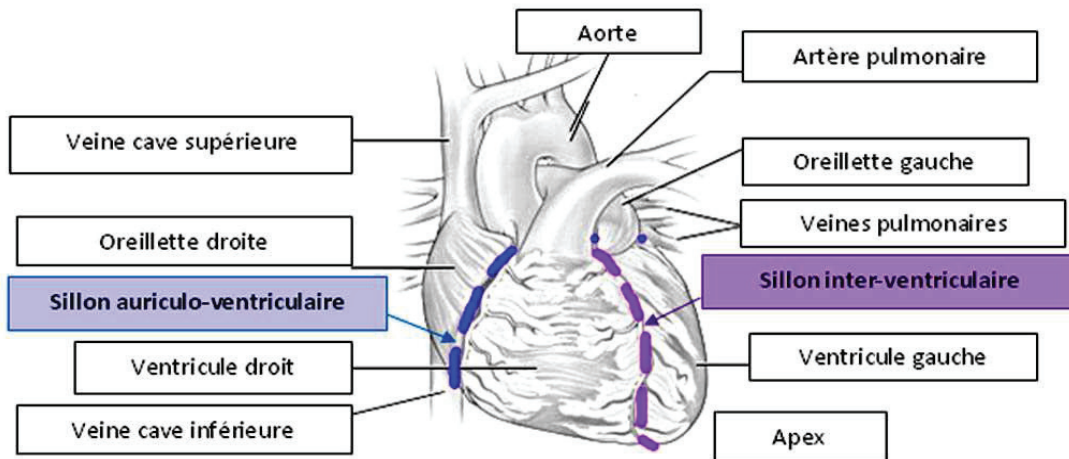


Figure 2 : Sillons auriculo-ventriculaire et inter-ventriculaire

1.2. ANATOMIE INTERNE

Le cœur est divisé en 4 cavités par une cloison verticale et une cloison horizontale : 2 cavités supérieures : les **oreillettes** et 2 cavités inférieures : les **ventricules**. Les deux oreillettes sont séparées par le **septum inter auriculaire** (situé en profondeur du sillon interauriculaire). Les deux ventricules sont séparés par le **septum inter ventriculaire** (situé en profondeur du sillon interventriculaire). Les oreillettes communiquent aux ventricules par les orifices auriculo-ventriculaires. On distingue ainsi un cœur droit constitué d'une oreillette et d'un ventricule droits communiquant par un **orifice tricuspide** et un cœur gauche constitué d'une oreillette et d'un ventricule gauche communiquant par un **orifice mitral**.

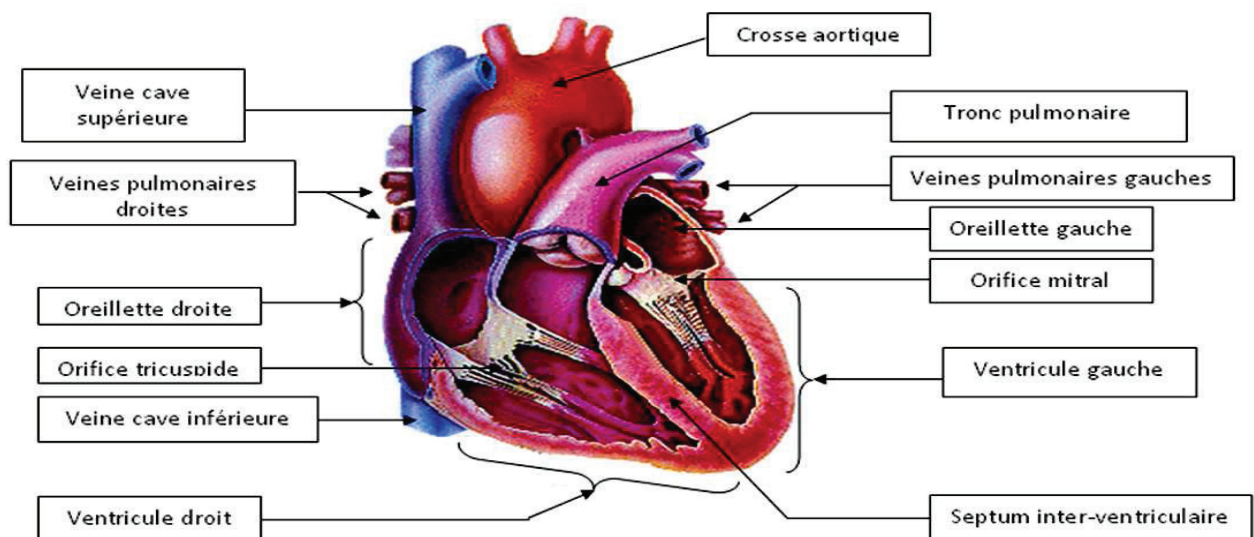


Figure 3: Anatomie interne

Figure 3 : anatomie interne

1.2.1. Circulation sanguine intracardiaque

Le sang veineux arrive de la périphérie par la veine cave inférieure (VCI) et veine cave supérieure (VCS), pour se jeter dans l'oreillette puis le ventricule droit.

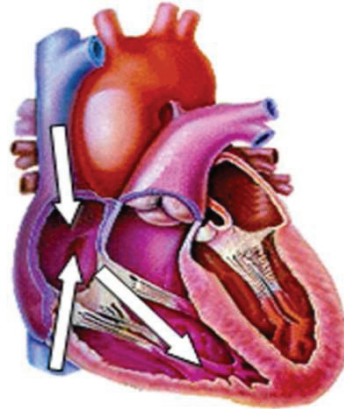


Figure 4 : Arrivée du sang veineux

De là il emprunte l'orifice pulmonaire puis l'artère pulmonaire pour rejoindre le lit capillaire pulmonaire où se feront les échanges gazeux.

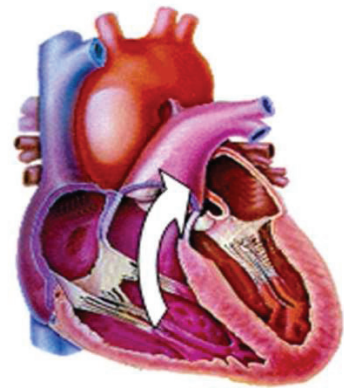


Figure 5 : Ejection du sang veineux vers les poumons

Après oxygénation, le sang rejoint l'oreillette gauche par l'intermédiaire de 4 veines pulmonaires, puis le ventricule gauche.

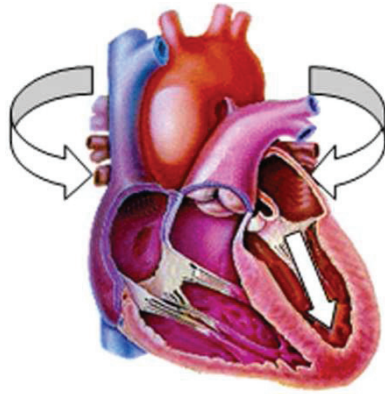


Figure 6 : Retour du sang oxygéné dans l'oreillette gauche

Du ventricule gauche il est éjecté par l'intermédiaire de l'orifice aortique dans l'aorte.

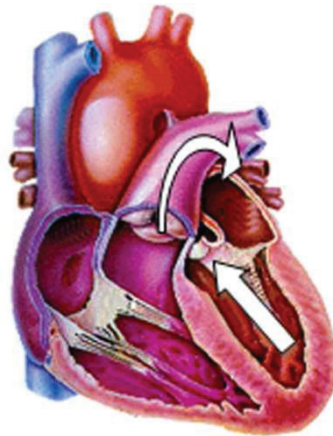


Figure 7 : Ejection du sang ventriculaire gauche vers l'aorte

1.2.2. Appareil valvulaire

Chaque orifice auriculo-ventriculaire est constitué d'un appareil valvulaire formé par un anneau fibreux, des valvules, des cordages rattachant les valvules aux piliers musculaires s'insérant eux-mêmes sur l'endocarde. L'orifice tricuspide possède 3 valvules et l'orifice mitral n'en possède que deux appelées grande et petite valve (ou valve antérieure et valve postérieure). Les orifices aortique et pulmonaire sont constitués d'un anneau fibreux et de trois valves dites sigmoïdes.

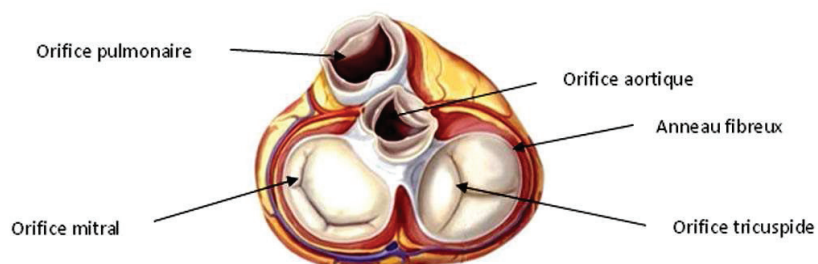


Figure 8 : En systole : vue de la base après ablation des oreillettes

D'après F. Netter, Atlas d'anatomie humaine

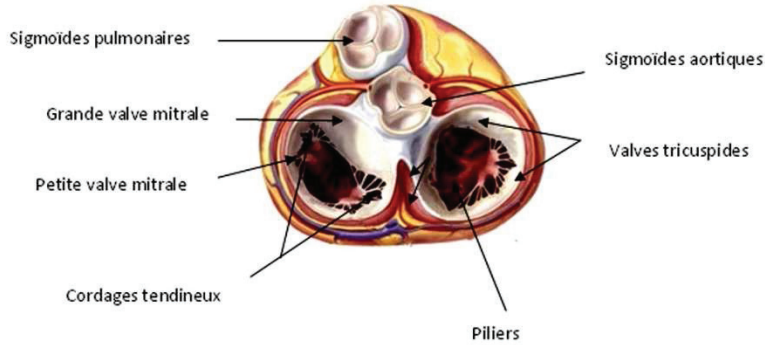


Figure 9 : En diastole : vue de la base après ablation des oreillettes

1.2.3. Structure de la paroi cardiaque

3 couches constituent la structure interne du cœur de l'intérieur vers l'extérieur : l'endocarde, le myocarde et le péricarde. **L'endocarde** est une membrane endothéliale qui tapisse la face interne du myocarde et se prolonge par l'intima des gros vaisseaux. **Le myocarde** constitue le muscle cardiaque, c'est un muscle strié autonome régulé par les systèmes sympathique et parasympathique. La paroi ventriculaire est plus épaisse que la paroi auriculaire car le myocarde y est plus important. **Le péricarde** est un sac à double paroi enveloppant le cœur. Il est composé de plusieurs feuillets : le péricarde **fibreux** ou péricarde épais et le péricarde **séreux** lui-même composé de deux feuillets : le **feuillelet viscéral** qui enveloppe le cœur aussi appelé **épicarde** et le **feuillelet pariétal** qui le recouvre et tapisse la face interne du péricarde fibreux. Ces deux feuillets délimitent une cavité virtuelle, la **cavité péricardique**, espace de glissement qui permet les mouvements cardiaques. La paroi cardiaque à proprement parler est constituée de l'endocarde, du myocarde et de l'épicarde.

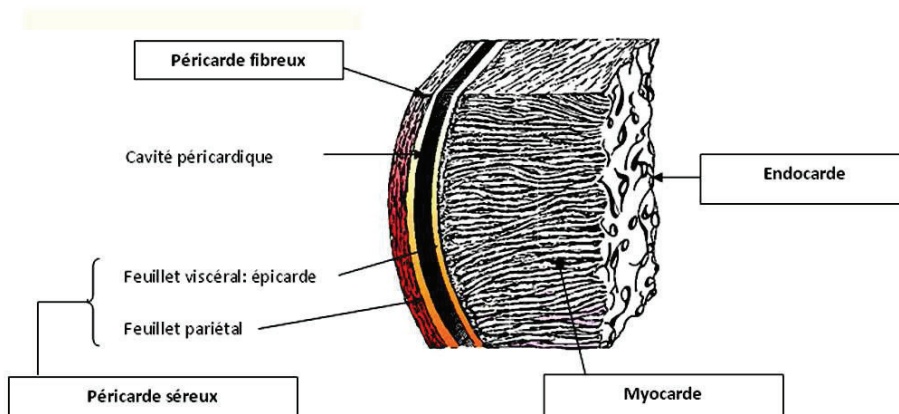


Figure 10 : Structure de la paroi cardiaque

1.2.4 Tissu nodal

Le tissu nodal est un tissu cardiaque intra pariétal qui donne naissance et conduit les impulsions électriques engendrant la contraction myocardique. Il est constitué du **noeud sino-auriculaire** dit de Keith et Flack localisé dans la paroi de l'oreillette droite au niveau de l'abouchement de la veine cave supérieure. Celui-ci est relié par 3 faisceaux de fibres cheminant dans la paroi de l'oreillette droite au **noeud auriculoventriculaire** dit d'Aschoff-Tawara à la jonction oreillette et ventricule droits, proche de la valve septale tricuspide et de l'abouchement du sinus coronaire. De ce noeud naît le tronc du **faisceau de His** qui se subdivise en 2 branches droite et gauche destinées respectivement et par l'intermédiaire du **réseau de Purkinje** à la contraction myocardique des ventricules droit et gauche.

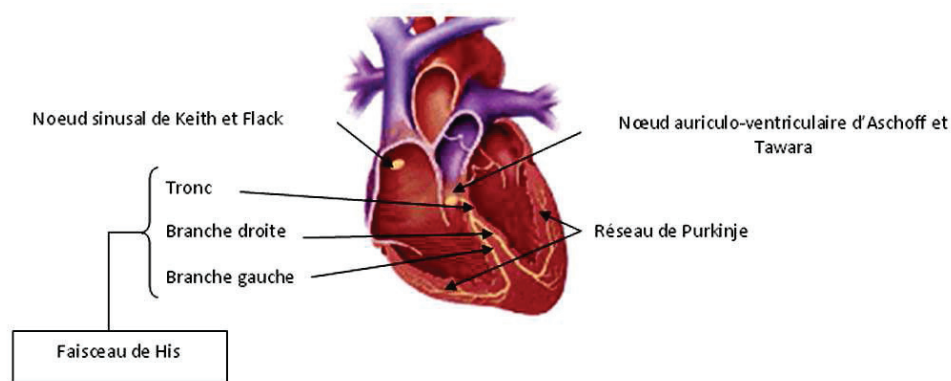


Figure 11 : Tissu nodal

1.3. VASCULARISATION MYOCARDIQUE : RÉSEAU CORONAIRE

La circulation coronaire correspond aux circulations artérielles et veineuse systémiques propre au cœur.

1.3.1 Réseau coronaire artériel

La circulation artérielle est assurée par les artères coronaires au nombre de deux : l'artère coronaire gauche et l'artère coronaire droite.

- **L'artère coronaire gauche** est constituée d'un segment initial appelé tronc coronaire gauche ou **tronc commun** qui naît du sinus de Valsalva gauche, passe derrière le tronc de l'artère pulmonaire avant de se diviser en deux branches : l'artère interventriculaire antérieure et l'artère circonflexe.

L'artère inter-ventriculaire antérieure, descend dans le sillon inter-ventriculaire, contourne le bord droit du cœur près de la pointe et se termine dans la partie inférieure du sillon inter-ventriculaire. Elle donne des branches diagonales destinées à la paroi antérieure du ventricule gauche, des branches perforantes (branches septales) pour le septum inter-ventriculaire et des branches pour le ventricule droit.

L'artère circonflexe, chemine dans le sillon auriculo-ventriculaire gauche jusqu'à la face inférieure du ventricule gauche en général sans atteindre la croix des sillons. Ses principales branches dites latérales (ou marginales) sont destinées à la paroi postéro-latérale du ventricule gauche.

- **L'artère coronaire droite** naît du sinus de Valsalva droit, chemine dans la partie droite du sillon auriculo-ventriculaire, contourne le bord latéral du ventricule droit jusqu'à la croix des sillons où elle

bifurque dans la portion postérieure et inférieure du sillon inter-ventriculaire. Elle vascularise les parties inférieures du septum interventriculaire, des ventricules et l'essentiel du tissu nodal.

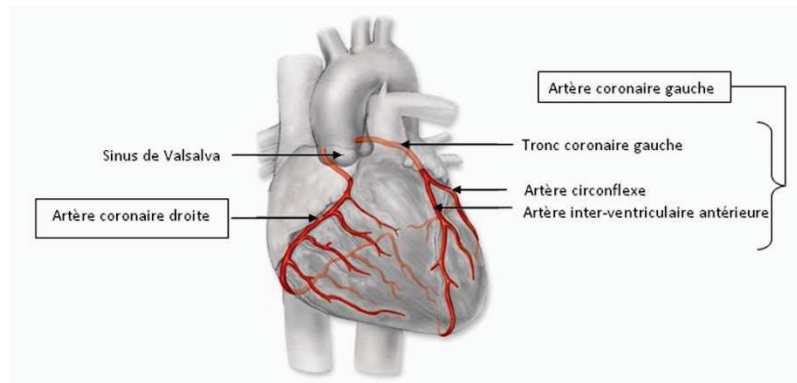
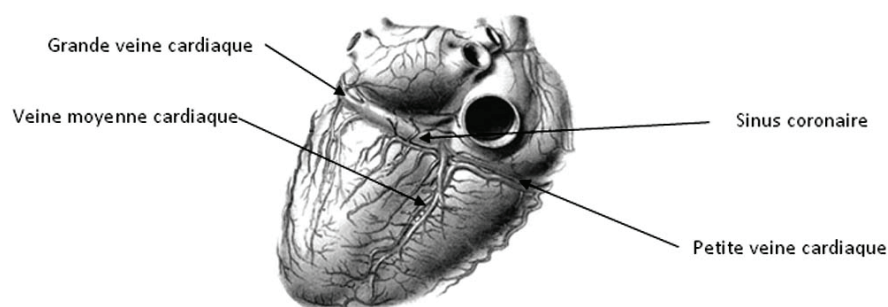


Figure 12 : Artères coronaires

1.3.2. Le réseau coronaire veineux

Il est constitué :

- d'une **grande veine cardiaque** qui naît à la base du cœur, longe l'artère inter-ventriculaire antérieure par la gauche et s'engage dans le sillon auriculoventriculaire pour devenir satellite de l'artère circonflexe avant de se terminer dans le sinus veineux coronaire qui se jette à la face postérieure de l'oreillette droite.
- D'une **petite veine cardiaque** qui chemine dans le sillon auriculo ventriculaire droit avant de se jeter dans le sinus coronaire
- D'une **veine moyenne cardiaque**: sillon inter-ventriculaire
- D'autres petites **veines accessoires** qui se drainent directement dans les cavités.



D'après F. Netter, Atlas d'anatomie humaine

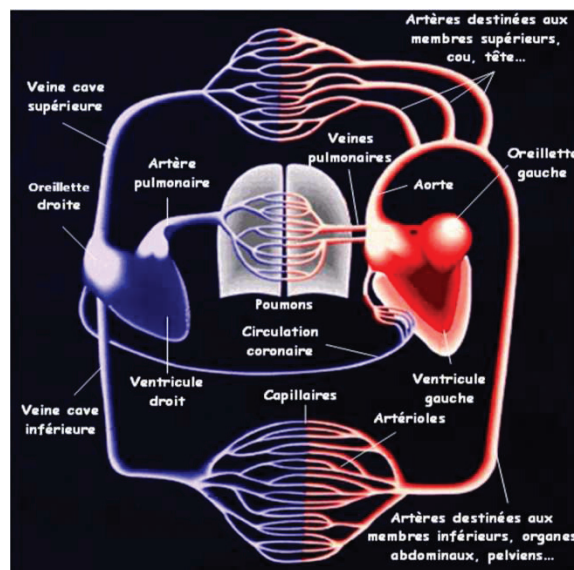
Figure 13 : Réseau coronaire veineux

2- PHYSIOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

L'appareil cardio-vasculaire assure la circulation du sang pour véhiculer oxygène et nutriments vers les cellules et en évacuer les déchets permettant le maintien du métabolisme général.

2.1. Physiologie générale

Schématiquement, l'appareil cardio-vasculaire se compose d'une pompe à fonctionnement alternatif (le cœur), d'un réseau de distribution à haute pression (les artères) se terminant par des résistances variables (les artérioles), d'un circuit de petits vaisseaux au niveau desquels s'effectuent les échanges (les capillaires), et d'un circuit de retour à basse pression vers le cœur (les veines).



D'après Chung, M.K., and Rich, M.W. Introduction to the cardiovascular system

Figure 14 : Appareil cardiovasculaire

Le cœur comporte deux pompes propulsives fonctionnant parallèlement : le « cœur gauche » assurant la circulation systémique et le « cœur droit » assurant la circulation pulmonaire. Chacun comporte un atrium (ou oreillette) qui collecte le sang et un ventricule qui l'expulse vers l'artère pulmonaire en direction des poumons pour le ventricule droit et vers l'aorte en direction des autres organes pour le ventricule gauche. La circulation systémique alimente ainsi en parallèle les différents organes par les branches de division de l'aorte. Le sang issu de ces organes, pauvre en oxygène et riche en déchets est collecté par les veines caves inférieure et supérieure pour être ramené à l'atrium droit. La vascularisation du myocarde est assurée par les artères coronaires et le sinus coronaire qui s'abouche directement dans l'atrium droit. Les poumons reçoivent par l'artère pulmonaire, du sang veineux (à faible teneur d'oxygène) mais ils reçoivent en outre du sang artériel par les artères bronchiques (constituant la vascularisation systémique pulmonaire) qui se drainent dans l'atrium gauche, mêlant ainsi un peu de sang veineux au sang artériel ramené à l'atrium gauche par les veines pulmonaires.

2.1.1. Systole et diastole

La phase du cycle pendant laquelle le myocarde se contracte est appelée *systole*, celle pendant laquelle il se relâche, *diastole*. Il existe ainsi des systoles (suivies de diastoles) auriculaires droite et gauche, pratiquement simultanées, et des systoles (suivies de diastoles) ventriculaires droite et gauche, également quasi simultanées. En revanche, les activités auriculaires et ventriculaires ne sont pas simultanées : les activités auriculaires précèdent de quelques fractions de seconde les activités électriques ventriculaires. En pratique courante, on parle de « systole » ou de « diastole » ou, parfois, de systole ou diastole « cardiaques » pour désigner la systole ou la diastole ventriculaire, en englobant la contraction ou le relâchement des deux ventricules.

2.1.2. Le cycle cardiaque

La pompe cardiaque assure un débit pulsatile et cette dynamique est appelée cyclique d'où le terme de cycle cardiaque. Le cycle cardiaque est décomposé en 4 temps :

- **la contraction iso-volumique** : juste après la fin de la dépolarisation auriculaire, l'onde de stimulation myocardique franchit le nœud auriculo-ventriculaire et se propage rapidement dans la masse ventriculaire qu'elle dépolarise. Celle-ci, de ce fait, se contracte : c'est le début de la *systole ventriculaire*. Le sang intraventriculaire se trouve alors comprimé, la pression intra-ventriculaire augmente rapidement et dépasse la pression qui règne dans l'oreillette ; elle ferme alors les valves auriculoventriculaires empêchant tout reflux. Il faut un certain temps pour que la pression intraventriculaire gauche atteigne puis dépasse la pression aortique et ouvre les sigmoïdes; ainsi, **pendant les premiers centièmes de seconde de la systole ventriculaire, le volume de sang emprisonné dans le ventricule par la fermeture de la valve mitrale ne peut pas sortir par l'aorte.** C'est la *phase de contraction isovolumétrique* qui précède la *phase d'éjection*.

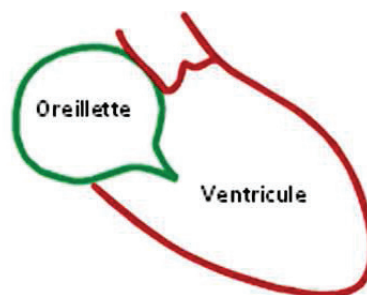


Figure 15 : Contraction iso-volumique

- **l'éjection** systolique débute lorsque la pression dans le ventricule dépasse celle dans l'aorte ou l'artère pulmonaire permettant l'ouverture des valves pulmonaires et aortiques et l'expulsion du sang hors des ventricules. Le volume de sang éjecté à chaque contraction ventriculaire appelé volume d'éjection ou **volume d'éjection systolique** (VES), ne constitue qu'une partie (*fraction d'éjection*) du volume télodiastolique (80 ml environ sur 120-150 mL soit entre les deux-tiers et la moitié). Le résidu post-systolique ou **volume télésystolique** (VTS) ou encore volume résiduel, constitue un volume de réserve utilisable pour augmenter le volume d'éjection suivant.

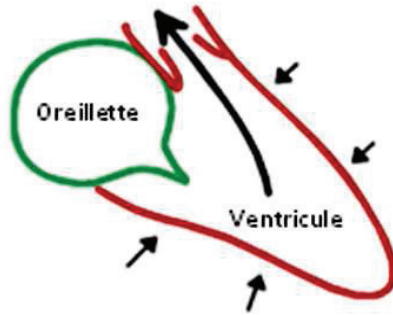


Figure 16 : Ejection systolique

- **la relaxation iso-volumétrique** : juste après la fermeture des valves aortiques et pulmonaires, le sang ne peut ni sortir, ni entrer dans le ventricule dans lequel la pression, rapidement décroissante, reste pendant quelques centièmes de seconde trop élevée pour que les valves auriculo-ventriculaires puissent s'ouvrir : c'est le premier temps de la diastole ventriculaire.

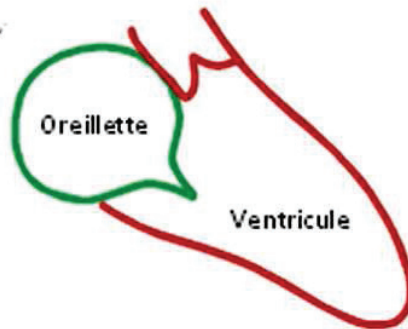


Figure 17: Relaxation iso-volumétrique

- **le remplissage ventriculaire** : il est subdivisé en 2 phases, l'une dite *remplissage rapide* et l'autre dite *remplissage lent*. Quand la pression intra-ventriculaire devient inférieure à la pression auriculaire, les valves atrioventriculaires s'ouvrent et le sang, accumulé jusque-là dans les oreillettes, passe dans les ventricules dont le volume augmente, rapidement d'abord, puis de plus en plus lentement, jusqu'à la contraction auriculaire. En effet, tout à la fin de la diastole ventriculaire, le nœud sinusal décharge, déclenchant la dépolarisation du myocarde auriculaire et donc sa contraction : c'est la *systole auriculaire*. Un supplément de sang est alors brusquement déplacé de l'oreillette vers le ventricule, entraînant une élévation transitoire de la pression auriculo-ventriculaire. Le volume ventriculaire est maximal en fin de diastole (*volume télédiastolique*), entre 100 et 150 ml.

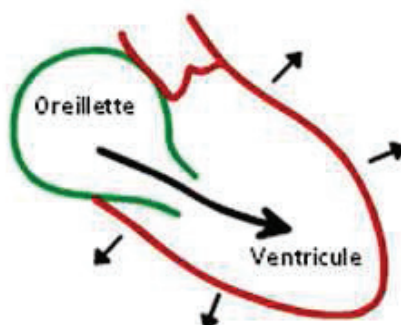


Figure 18: Remplissage ventriculaire

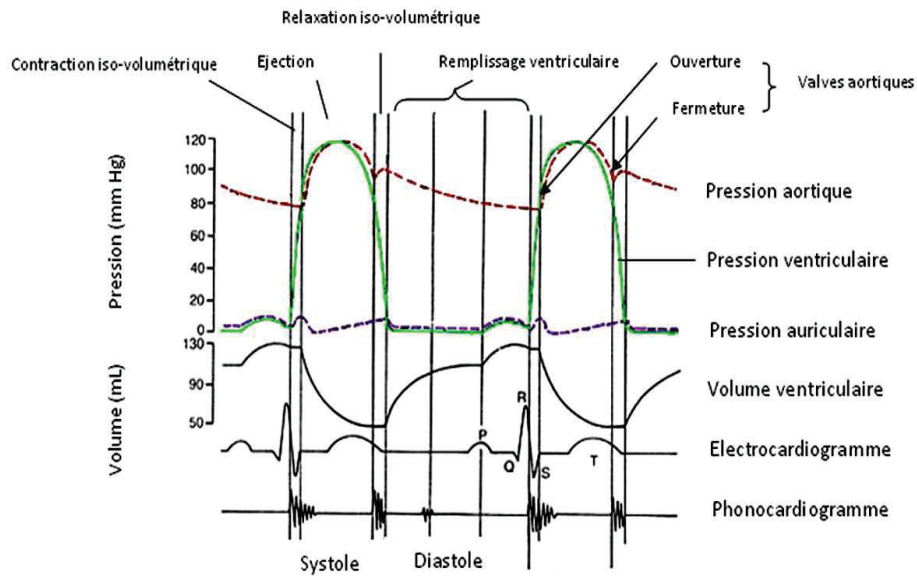


Figure 19 : Cycle cardiaque

2.2. L'activité électrique cardiaque : automatisme et conduction

Le muscle cardiaque appelé myocarde est doué d'automatisme : il possède des cellules musculaires cardiaques appelées cardiomyocytes ayant la propriété de produire une activité électrique répétitive spontanée. L'ensemble de ces cellules forme le **tissu nodal** qui produit donc des impulsions électriques entraînant une contraction myocardique. La majorité des cellules du tissu nodal peuvent générer l'automatisme cardiaque mais les plus rapides imposent leur rythme aux autres. Le tissu nodal comporte un premier amas cellulaire situé dans la paroi atriale droite à proximité de l'abouchement de la veine cave supérieure : le **nœud sinusal de Keith et Flack** (également appelé sino-atrial). Il génère spontanément des potentiels d'action, à une fréquence modulée en permanence en fonction des besoins de l'organisme, provoquant une dépolarisation qui se propage de myocyte en myocyte dans les parois auriculaires droite et gauche entraînant ainsi la contraction atriale avant de buter sur l'anneau auriculo-ventriculaire non conducteur. La fréquence de dépolarisation du nœud sinusal (entre 60 et 100 bpm) s'impose à l'ensemble du tissu nodal.

La stimulation est relayée par un deuxième amas de myocytes automatiques : le **nœud atrio-ventriculaire d'Aschoff et Tawara**, doué lui aussi d'automatisme et qui présente une fréquence de déclenchement spontanée des potentiels d'action plus basse, de sorte que la dépolarisation provenant du nœud sinusal l'atteint avant l'apparition de son potentiel d'action spontané. A partir du nœud atrio-ventriculaire, un réseau de myocytes automatiques assure la conduction rapide de la dépolarisation à l'ensemble du myocarde ventriculaire, par le **faisceau de His** : tronc, branches droite et gauche (elle-même subdivisée en hémibranches antérieure et postérieure gauches) puis les **fibres de Purkinje**. Le septum interventriculaire est dépolarisé de la gauche vers la droite puis les ventricules de l'endocarde vers le myocarde. La contraction des ventricules se produit quelques fractions de seconde après celle des oreillettes, compte tenu du temps de propagation de l'onde de dépolarisation.

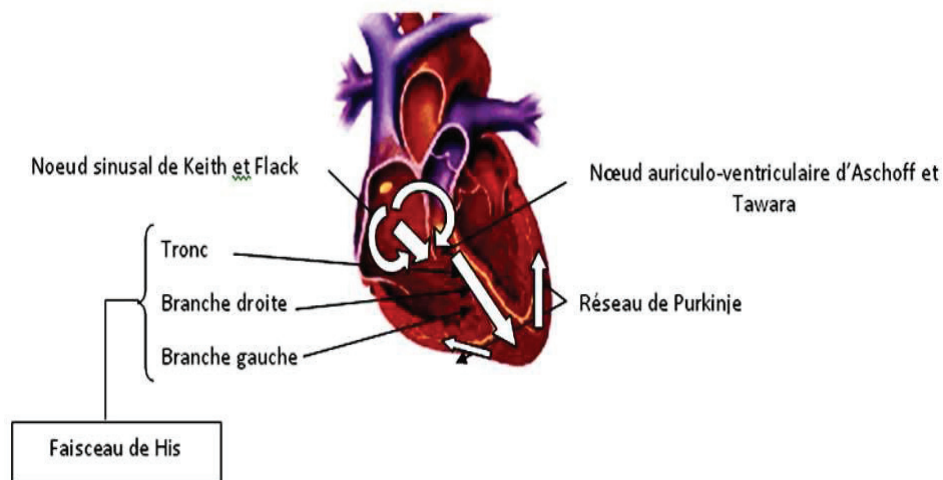


Figure 20 : Activité électrique cardiaque

2.2.1. Canaux ioniques et conduction cardiaque

Le mouvement des ions chargés à travers la membrane cellulaire et à travers les canaux ioniques constitue la base du potentiel d'action cardiaque. Les cellules non-pacemaker (myocytes auriculaires et ventriculaires) ont un effet négatif de potentiel de repos de membrane d'environ 90 millivolts par rapport au fluide extracellulaire.

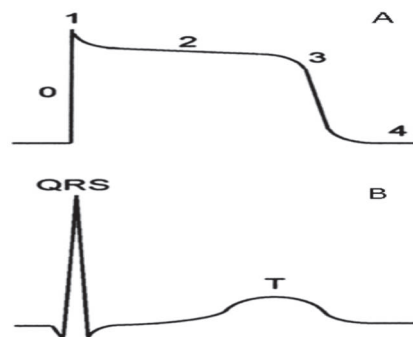


Figure 21 : Un potentiel d'action cardiaque (A) au-dessus d'une trace ECG de surface (B) montrant les cinq phases de dépolarisation cardiaque et de repolarisation.

Le potentiel d'action cardiaque comporte cinq phases (figure 21). Une fois stimulée par une cellule adjacente, la dépolarisation se produit à la phase 0 par un afflux transitoire rapide de Na^+ (courant = I_{Na}) par Canaux Na^+ rapide. Ceci est terminé à la phase 1 lorsque les canaux Na^+ sont inactivés et qu'il y a un efflux transitoire de K^+ (I_{t0}). Phase 2 de plateaux est en raison de l'équilibre entre l'afflux de Ca^{2+} (I_{Ca}) à travers les canaux calciques de type L et le mouvement vers l'extérieur de K^+ (I_{Ks}) à travers les canaux K^+ rectifiant lent. La phase 3 résulte de la fermeture des canaux Ca^{2+} et de l'efflux de K^+ (Via les I_{K} et le courant de potassium rectifiant rapide ou I_{Kr}). La phase 4 est le repos de potentiel de membrane et est maintenu par le courant K^+ rectifiant intérieur (I_{K1}). Pendant les phases 0-2 et une partie de la phase 3, un nouveau potentiel d'action ne peut pas être initié, empêchant les potentiels d'action composés et donc une fréquence cardiaque très élevée. Ceci est connu comme la période réfractaire

efficace et se produit parce que les canaux de sodium rapides impliqués dans la dépolarisation ne sont pas entièrement réactivés.

En pathologie, l'origine de l'automatisme peut ne pas être sinusale :

- soit lorsqu'il existe un foyer de cellules générant une impulsion à une fréquence plus rapide que celle du nœud sinusal et donc inhibant celui-ci (tachycardie anormale).
- soit lorsque le nœud sinusal est déficient ou alors lorsque la conduction est défaillante entraînant des risques d'arrêt transitoire (syncope) ou permanents (mort subite) de l'activité cardiaque. Dans ce cas un autre groupe cellulaire du tissu nodal, constituant des *pacemakers* de réserve et prend le relais pour générer l'automatisme cardiaque. Les *pacemakers* de relais sont localisés dans la jonction auriculo-ventriculaire (*pacemaker* jonctionnel) et le myocarde ventriculaire (*pacemaker* ventriculaire). Plus le *pacemaker* prenant le relais est bas, plus la fréquence cardiaque d'échappement est basse. Ainsi le *pacemaker* jonctionnel stimule à une fréquence cardiaque de 40 à 60 bpm et le *pacemaker* ventriculaire à une fréquence cardiaque variant entre 15 et 30 bpm.

Inversement il peut exister des voies de conduction supplémentaires entre les oreillettes et les ventricules pouvant exposer le patient à des troubles rythmiques potentiellement graves.

2.3. Le couplage excitation-contraction

Les impulsions électriques produites par le tissu nodal correspondent à des potentiels d'action générés par les cellules automatiques et conduits à grande vitesse vers les myocytes contractiles. Le myocarde est ainsi constitué de deux populations de cellules : les **myocytes automatiques** constituant le tissu nodal et à l'origine de l'automatisme cardiaque et les **myocytes contractiles** largement majoritaires assurant le travail mécanique.

L'excitation électrique des myocytes contractiles résulte de mouvements ioniques calciques et sodiques (dépolarisation) déclenchant le raccourcissement des protéines contractiles (troponine et myosine) à l'origine de la contraction myocardique. Toutes les cellules myocardiques contractiles dépolarisées au cours d'un instant bref se contractent de manière presque synchrone. Après chaque activation, les cellules cardiaques demandent un certain temps avant de pouvoir être à nouveau stimulées; c'est la *période réfractaire*. Celle-ci est d'abord *absolue*, aucun stimulus, quelle que soit son intensité, ne pouvant alors entraîner de nouvelle dépolarisation. Elle devient ensuite *relative*, la dépolarisation pouvant alors être déclenchée par un stimulus de plus en plus faible au fur et à mesure que le temps s'écoule.

2.4. La fonction cardiaque

Le « service rendu » par le cœur à l'ensemble des organes et tissus est un **débit** sanguin, apportant l'oxygène et les nutriments, et éliminant les déchets du métabolisme. Ce débit doit être fourni sous une certaine **pression**, permettant le réglage de la distribution sanguine dans chaque organe en fonction de ses besoins propres sans compromettre l'équilibre général. Cette **pression** dépend du **débit cardiaque** (Q_c) et de la **résistance circulatoire périphérique totale** (R_{PT}) : $P = R_{PT} \times Q_c$

2.4.1. Le débit sanguin

Le débit cardiaque est le produit de la fréquence des battements cardiaques (**Fc**) par le volume d'éjection systolique (**VES**) : **Qc = Fc x VES exprimé en mL ou L/min**

2.4.2. Le volume d'éjection systolique

Le volume d'éjection systolique (volume sanguin éjecté par chaque ventricule par minute) dépend de la force de contraction du ventricule (ou «force d'éjection») et de l'ensemble des forces qui s'y opposent (postcharge). Cette force de contraction est réglée par un mécanisme intrinsèque (la Loi de Starling) et des mécanismes extrinsèques (système nerveux autonome, hormones, médicaments...). La Loi de Starling stipule que tout étirement des fibres myocardiques entraîne une augmentation de leur contractilité. Ainsi en cas d'augmentation du volume télédiastolique il existe une augmentation du volume d'éjection systolique et donc du débit cardiaque par augmentation de la force de contraction ventriculaire.

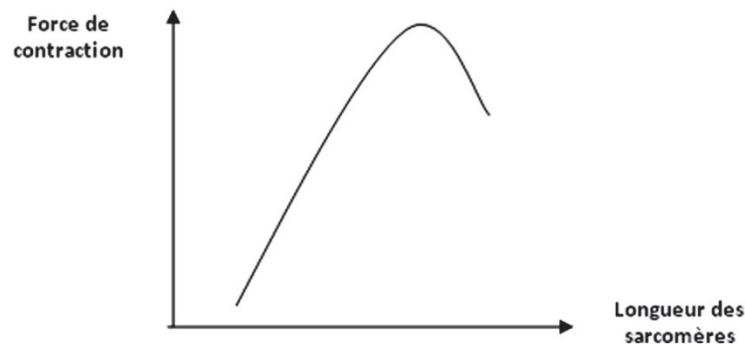


Figure 22: Loi de Starling

Le débit cardiaque peut être mesuré de différentes manières dont les plus utilisées sont la mesure par l'échographie cardiaque ou par cathétérisme droit (cf. examens complémentaires). Sa norme au repos est de 5L/min environ mais varie en fonction des conditions (effort, état d'hydratation, anémie, grossesse...). Pendant l'effort du fait d'une augmentation des besoins en oxygène, le débit cardiaque augmente grâce à une augmentation de la fréquence cardiaque et du VES pouvant atteindre une valeur de 30L/min. Souvent le débit cardiaque est indexé à la surface corporelle : on parle **d'index cardiaque (IC)** dont la norme est de 3,5L/min/m².

$$Qc = 5L / min$$

$$IC = 3,5L / min/m^2$$

L'éjection ventriculaire se fait presque entièrement pendant la première moitié de la systole et le remplissage des ventricules est achevé, en majeure partie, dans le premier tiers de la diastole : il y a donc une réserve de temps qui permet de maintenir un volume suffisant malgré une élévation de la fréquence cardiaque. En effet, l'éjection, comme le remplissage des cavités, ne seront que peu affectés par une diminution de la durée du cycle cardiaque. Pour des fréquences très élevées, la contraction auriculaire est primordiale dans le remplissage ventriculaire.

2.4.3. Précharge et postcharge

La précharge correspond au sang qui entre dans les ventricules avant leur contraction. La postcharge est l'opposition à l'écoulement de sang lorsqu'il est éjecté du ventricule et qu'il rencontre la masse sanguine présente dans les vaisseaux. Le débit cardiaque varie avec ses 2 composantes : il diminue en cas d'augmentation de la postcharge (ex : hypertension artérielle, rétrécissement aortique, cardiopathie hypertrophique obstructive) et de diminution de la précharge (ex : déshydratation, hypovolémie) et augmente en cas de diminution de la postcharge et d'augmentation de la précharge.

2.5. Adaptation à l'effort

Pendant l'effort, les besoins en oxygène augmentent. La quantité d'oxygène utilisée par un muscle est égale au produit du débit sanguin de ce muscle par la différence artérioveineuse en oxygène. A l'effort 2 mécanismes vont permettre d'augmenter les apports en oxygène au muscle :

- l'augmentation du débit sanguin des muscles
- l'augmentation de l'extraction d'oxygène par le muscle du sang qui le vascularise
- L'augmentation du débit sanguin du muscle sera possible par 2 mécanismes :
- L'augmentation du débit cardiaque
- La redistribution du sang des zones musculaires les plus inactives aux zones les plus actives
- L'augmentation de l'extraction d'oxygène par le muscle : au repos le muscle prélève une partie de l'oxygène présent dans le sang artériel. La différence artérioveineuse représente cette extraction. A l'effort, le muscle accroît son extraction sanguine en oxygène : la différence artérioveineuse augmente. Ce mécanisme est indépendant du muscle cardiaque. Cette adaptation musculaire peut être améliorée par un entraînement physique régulier comme lors de la rééducation cardiovasculaire chez les patients coronariens ou insuffisants cardiaques.

2.6. Mécanismes régulateurs

Pour réguler le système cardiovasculaire en fonction des conditions physiologiques de nombreux mécanismes neurologiques et/ou hormonaux interviennent parmi lesquels :

- Le système nerveux central
- Le système nerveux sympathique dont la stimulation augmente la fréquence cardiaque et la contractilité myocardique
- Le système nerveux parasympathique dont l'effet est inverse par rapport au système nerveux sympathique
- Des sécrétions hormonales.

3- MORT SUBITE CARDIAQUE A LA PHASE AIGÛE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

3.1 Mort subite d'origine cardiaque:

La mort subite cardiaque (MSc) se réfère à la mort due à un arrêt circulatoire inattendu, habituellement causée par une arythmie cardiaque, apparaissant dans l'heure qui suit l'apparition de symptômes chez une personne atteinte ou non d'une maladie cardiaque connue précédemment (11). La spécificité de cette définition de MSc varie considérablement selon que l'événement ait été ou non visité. Un cas est considéré comme une MSc établie si une mort inattendue sans cause extracardiaque évidente est associée au témoin d'un collapsus ou si le décès survient dans l'heure qui suit les symptômes. Une MSc probable, à son tour, est une mort inattendue sans causes extracardiaque, survenant au cours des 24 heures précédentes (12). En outre, le terme «arrêt cardiaque soudain» décrit les cas dans lesquels l'intervention médicale (par exemple la défibrillation) inverse l'événement (11).

Un décès subit est dû soit à un arrêt cardiaque en diastole, soit à une tachycardie rapide, soit à un arrêt circulatoire par défaillance mécanique du myocarde. Le mécanisme en cause dépend de l'étiologie mais conduit dans tous les cas à une inefficacité circulatoire et à une anoxie cérébrale rapidement irréversible en l'absence de prise en charge efficace.

La majorité des morts subites correspond à un infarctus du myocarde, c'est-à-dire à une occlusion aiguë d'une artère coronaire, compliqué de trouble du rythme ventriculaire. On ne sait pas pourquoi à degré d'ischémie myocardique équivalent, à âge, sexe et statut clinique égaux, un patient développera des arythmies ventriculaires alors qu'un autre n'aura aucune complication rythmique. Il n'y a jamais eu d'études prospectives avec un grand nombre de patients qui permettraient d'identifier les éléments prédisposant à la mort subite à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

Dans un sens, la mort cardiaque soudaine peut être considérée comme accident électrique parce que, bien que de nombreuses personnes ont des substrats anatomiques et fonctionnels favorisant le développement de la tachyarythmie ventriculaire potentiellement mortelle et de nombreux patients peuvent avoir des événements transitoires qui pourraient prédisposer à l'initiation de la tachycardie ventriculaire ou de la fibrillation ventriculaire, seul un nombre relativement faible de patients développe réellement la mort cardiaque subite. C'est cette interaction entre des substrats anatomiques et fonctionnels, modulés par les événements transitoires qui perturbent l'équilibre, et l'impact de tous les 3 sur les mécanismes d'arythmie potentiels sous-jacents possédés par tous cœurs qui précipitent la mort subite cardiaque (170-172).

Les cas de MSc soulèvent de nombreuses questions juridiques et éthiques aussi bien pour le médecin légiste que le généraliste. Le médecin légiste agit en tant qu'expert et n'a pas de relation thérapeutique avec le décédé et sa famille. Il est cependant impossible pour les médecins légistes d'ignorer les maladies génétiques parmi les causes de la mort. D'un point de vue éthique, déterminer la cause de la mort pour les fins médico-légales devrait être séparée des questions éthiques et de ses implications pour la famille. Une autopsie diagnostique détermine non seulement la cause de la mort subite, mais peut permettre la détection de tout transmetteur parmi les membres de la famille afin d'empêcher les futurs catastrophes. Le rôle des médecins généralistes est double: solliciter une autopsie en cas de MSc, et de référer les membres de la famille à un centre spécialisé en conseil génétique cardiaque.

3.2. Épidémiologie et étiologie

L'incidence annuelle de la MSc dans le monde occidental est estimée de 50 à 200 pour 100 000 dans la population générale (12, 11). Malgré de grandes améliorations dans la prévention primaire et secondaire qui ont considérablement réduit la mortalité globale des maladies coronariennes (CHD) ces dernières décennies, les taux de MSc ont en particulier diminué dans une moindre mesure. Les estimations indiquent que la MSc représente environ 50% de tous les décès dus aux maladies coronariennes et jusqu'à 15% à 20% de tous les décès (13, 11).

En France 40 000 personnes par an décèdent subitement. Ceci concerne les sujets dont le décès survient moins d'une heure après les premiers symptômes et que rien ne laissait prévoir.

A propos du sujet sportif, on parle d'un arrêt irréversible des fonctions biologiques, de cause naturelle, au cours ou au décours immédiat d'un entraînement physique ou d'une compétition sportive, inattendu (sportif considéré comme en bonne santé apparente, en particulier après un examen médical préalable à la compétition), de survenue rapide ou brutale.

L'incidence de la mort subite augmente avec les facteurs de risque de maladie coronarienne, notamment avec l'âge, elle atteint préférentiellement le sujet masculin. Elle représente 25 à 50 % de la mortalité cardiovasculaire dans une population donnée.

La Fibrillation Ventriculaire (VF), souvent précédée d'une tachycardie ventriculaire (VT), est le mécanisme sous-jacent de la plupart des épisodes de MSc, mais l'activité électrique sans pouls (PEA) et les bradycardies peuvent également cesser l'activité mécanique du cœur, ceux qui aboutissent à l'absence de signes de la circulation (14,15). Les autres causes possibles de la MSc sont l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire, rupture de l'aorte et des autres causes non cardiaques (16). Le risque de MSc augmente nettement avec l'âge, avec une diminution de 100 fois chez les adolescents et les adultes de moins de 30 ans que chez les adultes de plus de 35 ans (11). Par exemple, l'incidence annuelle de la MSc chez les hommes de 35 à 44 ans est d'environ 35 pour 100 000 contre plus de 1300 pour 100 000 chez les hommes de 75 à 84 ans (17). Les caractéristiques de MSc diffèrent également entre hommes et femmes de plusieurs façons. Outre les personnes très âgées, les femmes de l'âge ont une incidence beaucoup plus faible de MSc que les hommes, même après ajustement pour les facteurs de risque cardiovasculaire (17). Environ deux tiers des femmes présentant une MSc n'ont aucune maladie cardiaque précédemment détectée, comparativement à 50% chez les hommes. En outre, les femmes souffrant d'une mort subite ont une prévalence plus élevée des cœurs structurellement normaux que les hommes (18). La condition cardiovasculaire sous-jacente la plus fréquente prédisposant à la MSc est la maladie coronarienne, qui représente environ 80% de tous les MSc. D'autre part, environ 50% de tous les décès liés aux maladies coronariennes sont dus à la mort subite (19). Les mécanismes sous-jacents de la MSc dans les maladies coronariennes comprennent les arythmies létales initiées par une ischémie transitoire, souvent en l'absence de la maladie coronarienne reconnue, arythmies survenant au cours de l'infarctus du myocarde ou dans les premières semaines après la phase aiguë pendant la cicatrisation et la stabilisation, et un arrêt cardiaque soudain dans la phase chronique d'une cardiomyopathie ischémique survenant des mois ou des années après l'infarctus du myocarde, le remodelage ventriculaire et l'évolution de l'insuffisance cardiaque (19).

Les cardiomyopathies, comme la cardiomyopathie dilatée (CMD), cardiomyopathie hypertrophique (CMH) et cardiomyopathie arythmogène du ventriculaire droit (CAVD), représentent la deuxième plus grande cause de décès soudains d'origine cardiaque. Dans le CMD, la MSc représente au moins 30% de la mortalité globale par an, chez 8% à 10% des patients de la classe fonctionnelle I de la New York Heart Association (NYHA), et chez 20% des patients de classe II-IV. Cependant, 5% à 15% des victimes d'arrêt cardiaque ne montrent aucune anomalie structurelle à l'autopsie (20). Les affections responsables de la MSc dans ces cas sont généralement celles qui provoquent des anomalies de la dépolarisation et de la repolarisation cardiaques, habituellement dues à des anomalies héréditaires des canaux ioniques ou à un dysfonctionnement des canaux ioniques soit métaboliques, soit électrolytiques induit par les drugs. Ces maladies principalement électriques, les canalopathies, incluent le syndrome de QT long, le syndrome de Brugada, le syndrome de QT court, la tachycardie ventriculaire polymorphe catecholaminergique (TVPC) et le syndrome de repolarisation précoce.

3.3. La stratification du risque

Étant donné que les maladies cardiovasculaires représentent 80% des MSc et la maladie coronarienne préexistante elle-même est associée à un risque de MSc plus élevé (21), il est logique que les facteurs classiques de risque pour les maladies coronariennes, tels que l'âge, le sexe, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète sucré, la dysfonction rénale, l'obésité et le tabagisme devraient prédire la MSc dans la population (13). Intuitivement, l'optimisation de ces facteurs de risque cardiovasculaires conduirait à une plus faible incidence de la MSc, mais des preuves solides appuyant ce point de vue font actuellement défiante (16). Le dysfonctionnement ventriculaire gauche et la classe fonctionnelle NYHA, avec une cardiomyopathie ischémique ou non ischémique sont encore des facteurs de risques majeurs de MSc (22).

En présence d'une maladie cardiaque ischémique ou non ischémique, qu'elle soit cliniquement silencieuse ou non, les facteurs connus pour déclencher la TV ou la FV comprennent les changements dans le système nerveux autonome, les troubles électrolytiques, les anomalies métaboliques, l'ischémie, une surcharge aigu de volume ou de pression des ventricules, des anomalies des canaux ioniques et l'action pro-arythmique des médicaments cardiaques ou non cardiaques. Ces déclencheurs associés à un substrat sous-jacent tels que la formation de cicatrices, des altérations de la géométrie de la chambre et un remodelage électrique ou anatomique peuvent induire et favoriser des arythmies ventriculaires potentiellement mortelles (23). La détection de ces substrats arythmiques, des facteurs déclencheurs et des anomalies forme la base théorique pour le développement de différentes approches non invasives dans le but d'améliorer la stratification des risques. Pour identifier les déséquilibres dans la fonction autonome, les études ont utilisé des techniques telles que la variabilité de la fréquence cardiaque, la sensibilité baroréflexe, la turbulence du rythme cardiaque et la récupération de la fréquence cardiaque après l'exercice pour stratifier le risque de MSc chez les patients cardiaques (23). L'étendue des lésions myocardiques et de la FEVG ont été évaluées par l'échocardiographie, mais des études récentes ont montré que l'imagerie par résonance magnétique améliorée par contraste peut avoir une valeur supplémentaire dans la détection du substrat d'arythmie en délimitant soigneusement l'étendue et la morphologie du tissu cicatriciel myocardique (24). La durée de la

dépolarisation ventriculaire dans un électrocardiogramme (ECG) en raison d'un délai de conduction intraventriculaire ou interventriculaire ou d'un bloc peut refléter la présence d'un dommage myocardique et d'un tissu cicatriciel et peut se manifester par une augmentation de la durée du complexe QRS. L'électrocardiogramme moyenné du signal peut servir à détecter l'activation au sein du myocarde, connu sous le nom de potentiels tardifs, qui se produisent après la fin du complexe QRS et sont si petits en amplitude que plusieurs centaines de complexes QRS sont nécessaires pour obtenir une moyenne pour leur détection. La durée prolongée du QRS filtré, la durée du signal de faible amplitude et la (pente) anormalement basse de 40 ms de la partie terminale du QRS sont les paramètres couramment évalués de la prévision des potentiels tardifs, qui peuvent correspondre au substrat des arythmies ventriculaires soutenues (25). Les hétérogénéités dans la repolarisation ventriculaire peuvent également prédisposer les individus au risque de MSc. Outre l'intervalle QT, la variabilité de l'intervalle QT et les alternances d'onde T ont été utilisés pour détecter les anomalies de la repolarisation (23). Enfin, la présence de battements ventriculaires prématurés (VPB) et de tachycardie ventriculaire non soutenue pourrait déclencher une arythmie mortelle, de sorte que plusieurs études ont évalué leur valeur dans la stratification du risque (25). En résumé, les efforts spécifiques visant à prévenir la MSc se sont concentrés sur les groupes les plus à risque (ex. Les patients ayant des antécédents d'arythmie ventriculaire maligne, une fonction ventriculaire gauche fortement déprimée due à une cardiomyopathie ischémique ou non ischémique et des maladies électriques primaires symptomatiques). Chez ces patients, le traitement des arythmies ventriculaires avec un défibrillateur cardiaque implantable (DCI) a conduit à des taux de survie améliorés dans plusieurs essais cliniques de grande envergure (26). Cependant, étant donné que les sujets les plus exposés au risque ne représentent qu'une minorité des cas de MSc, la prévention de la MSc dans cette population ne réduirait que légèrement le nombre total de victimes de MSc. Par conséquent, les chercheurs sont à la recherche d'autres marqueurs de risque spécifiques dans le but d'identifier les individus à haut risque dans la population générale. En effet, de nombreuses techniques non invasives ont été développées et étudiées dans le but d'identifier plus précisément les individus à risque élevé d'arythmies fatales. Cependant, la capacité de chacune de ces techniques à fournir des informations pronostiques supplémentaires varie, de sorte que le meilleur moyen de combiner et d'utiliser ces techniques dans la pratique clinique demeure incertain. La faible FEVG < 35% est le paramètre le plus largement utilisé pour décider mais la façon de définir de manière optimale le groupe de patients qui n'ont pas de faible FEVG mais qui ont néanmoins un risque substantiel de MSc reste à déterminer (23). Beaucoup des méthodes décrites ci-dessus nécessitent également un équipement ou un logiciel spécial et ont une utilisation limitée en dehors des essais cliniques. En revanche, l'électrocardiogramme standard à 12 dérivations est aisément disponible et son rôle dans la détection des anomalies de la dépolarisation et de la repolarisation ou dans la stratification des risques a récemment attiré un intérêt croissant.

3.4. Aspect génétique de la mort subite

3.4.1. Prédisposition génétique à la MS

Au cours des dix années écoulées, les recherches menées sur les fondements génétiques des arythmies héréditaires (AH) rares ont permis de mieux comprendre la transmissibilité de la vulnérabilité à l'égard des

troubles du rythme ventriculaire (27). La découverte de nouveaux gènes impliqués dans ces AH ainsi que des effets exercés par les allèles mutants sur l'électrophysiologie basale a conduit à supposer que des variants ou des polymorphismes génétiques courants siégeant dans ces mêmes régions pouvaient en partie rendre compte de la composante familiale du risque de MS mise en évidence par les études épidémiologiques. Par la suite, la finalisation de projet du génome humain a élucidé les bases de l'identification d'un nouvel ensemble de gènes et de voies biologiques impliqués dans les troubles de la conduction, les arythmies cardiaques et la MS.

3.4.2. Etudes familiales

Plusieurs études ont montré qu'il existe une prédisposition familiale à la MS (28,29–31). Celle-ci ainsi que les troubles du rythme fatals tels que la FV sont souvent la première manifestation d'un infarctus aigu du myocarde et semblent présenter une tendance à l'agrégation dans certaines familles. Deux études cas-témoins ont ainsi montré que la survenue d'une MS chez un parent du premier degré constitue un facteur indépendant de risque de FV (30) ou de MS (31) chez les individus victimes d'un infarctus myocardique aigu. Des observations similaires ont été rapportées dans une étude prospective de la population, au cours de laquelle les antécédents parentaux de MS ont été documentés avant même la survenue des décès. Sur une période de suivi de plus de 20 ans (28) l'existence de tels antécédents est apparue comme un facteur indépendant de risque de MS (RR : 1,80 ; IC à 95 % : 1,11–2,88), mais non d'IDM fatal. En revanche, un antécédent familial d'IDM fatal a seulement eu pour effet d'augmenter le risque d'IDM fatal sans modifier le risque de MS. Considérées dans leur globalité, ces données suggèrent que l'agrégation familiale de la MS ou de la FV d'origine ischémique pourrait être distincte de la prédisposition familiale à l'IDM ou à la maladie coronaire. Les liens constants mis en évidence entre les antécédents familiaux de décès par trouble du rythme cardiaque et le risque de MS dans la population générale ont conduit à plusieurs études dont l'objectif était de rechercher les variants génétiques susceptibles d'influer sur la vulnérabilité à l'égard des troubles du rythme ventriculaire et de la MS au sein de la population(37).

3.4.3. Phénotypes intermédiaires de la MS : les paramètres électrocardiographiques

Comme cela a déjà été évoqué, des liens ont été établis entre le risque de MS et les mesures quantitatives des paramètres électrocardiographiques, dont la fréquence cardiaque et les durées des complexes QRS et des espaces QT. Ces caractéristiques électrocardiographiques sont transmissibles et sous-tendues par de nombreuses influences environnementales et génétiques (32-36). Cela a conduit des équipes de généticiens du monde entier à s'unir pour rechercher les variations génétiques courantes à l'origine de ces traits quantitatifs par la réalisation d'études d'associations pangénomiques (EAPG). Ces variants génétiques, dont les effets sont généralement modestes, peuvent fournir de nouveaux éclairages non seulement sur le système de conduction cardiaque, mais aussi sur les événements pathologiques liés à des troubles du rythme, dont la MS. Les nouvelles mutations identifiées par cette approche pourraient également être ensuite employées comme allèles de susceptibilité à la MS dans la population.

3.4.4. Analyses des gènes candidats potentiellement pourvoyeurs de MS

Ces recherches des variants génétiques associés aux phénotypes intermédiaires ont été complétées par des études fondées sur la méthode des gènes candidats afin d'identifier les allèles de prédisposition à la MS. Cette approche, qui consiste à formuler des hypothèses, a été appliquée à plusieurs voies biologiques impliquées dans la survenue de troubles du rythme cardiaque et de MS à fondement monogénique au sein de la population.

3.5. Système nerveux autonome et décès cardiaque soudain

La mort cardiaque soudaine résultant d'une arythmie ventriculaire létale est une cause majeure de décès dans les maladies cardiaques comme une insuffisance cardiaque et un infarctus du myocarde antérieur. L'activité du système nerveux autonome est souvent anormale où l'activité sympathique est sus-régulée et l'activité vagale réduite dans ces conditions. L'état autonome anormal a été démontré comme un pronostic fort de l'augmentation de la mortalité et de la propension à des arythmies mortelles, pour lesquels il n'y a pas de prévention efficace. Les efforts dans le domaine de recherche au cours des années ont mis en évidence un lien de causalité entre la perturbation autonome et les arythmies ventriculaires. Cependant, le détail des mécanismes électrophysiologiques par lesquels se produit la fibrillation ventriculaire ne sont toujours pas clairs et les processus moléculaires qui sont modulés par des influences nerveuses autonomes qui prédisent ou protègent le cœur de ces arythmies ne sont pas entièrement compris. (38)

Plusieurs éléments de preuve indiquent un rôle central de système nerveux autonome dans le développement et la maintenance des arythmies (39).

Le contrôle autonome joue également un rôle important dans les arythmies ventriculaires fatales en absence de maladie cardiaque antérieure, par ex. après l'AVC dans le cortex insulaire (40) ou le stress mental extrême (41).

Etudes épidémiologiques et études sur les patients présentant des défibrillateurs automatique implantables ont montré qu'une forte proportion d'arythmies ventriculaires et de MSc se produite en tôt du matin suggérant un lien fort avec les changements diurnes observés dans l'activité nerveuse autonome (42). Des mesures cliniques du tonus vagal (variabilité du rythme cardiaque et sensibilité au baroréflexe) sont des prédicteurs puissants de la mortalité dans l'insuffisance cardiaque (43) et chez les patients atteints d'infarctus du myocarde (IDM) (44).

Il existe de fortes preuves qu'une grande partie de la relation entre les perturbations de contrôle autonome cardiaque et la mortalité est le résultat d'une augmentation de la susceptibilité aux arythmies ventriculaires létales (45). La mort arythmique soudaine est un mode de mort commun chez les survivants de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque chronique. Les études sur les animaux ont montré que la stimulation sympathique par les ganglions stellaires (étoilé) augmente la vulnérabilité à la fibrillation ventriculaire (FV) d'un cœur normale (46).

Ischémie aiguë avec l'occlusion de l'artère coronaire est associée à une augmentation de la décharge sympathique et il a été montré de réduire le seuil de FV (c'est-à-dire une sensibilité accrue à FV), un effet empêché par un prétraitement avec des bloqueurs β -adrénergique (47).

En revanche, on le sait depuis plus de 100 ans après le travail d'Einbrodt et son «inductorium» que la stimulation vagale augmente le seuil de la FV, c'est-à-dire une susceptibilité réduite à la FV (48).

Le travail séminal par Schwartz et son groupe ont fourni un aperçu de l'association entre le tonus autonome et la mort arythmique dans un modèle canin conscient de mort subite cardiaque ischémique. On a constaté que la stimulation concomitante de la nerve vague a empêché de manière significative la FV induite par l'ischémie (49). De même importance, on a constaté que la sensibilité baroréflexe basale était élevée chez les animaux résistant à la FV et basse chez les animaux sensibles (50). Ces données suggèrent que les niveaux d'activité vagale peuvent exercer de puissants effets anti-arythmiques, ce qui peut contrer les effets de l'ischémie aiguë et de l'activation sympathique. Kolman et al. (51), cependant, a montré que la stimulation vagale seul n'a pas affecté le seuil de la FV, mais a empêché la diminution de seuil de la FV induite par la stimulation sympathique simultanée. D'autres ont noté que les effets anti-arythmiques de la stimulation vagale sont le plus prononcé lors de l'activation sympathique (49).

Les effets de la stimulation sympathique et vagale ont une durée du temps d'action différente et les interactions entre les deux sont compliqués et imprévisible (52).

Un antagonisme accentué

Dans l'organisme intact, les deux divisions du système autonome ont un tonus actif. Au repos, le tonus vagal prédomine, tandis que pendant la journée le tonus sympathique prédomine. Dans les situations de maladie telles que l'ischémie du myocarde et l'insuffisance cardiaque, l'activité des deux systèmes est perturbée. Ceci est important car les nerfs sympathique et parasympathique interagissent les uns avec les autres. Il a été reconnu dans les années 1930 que la stimulation du nerf vague (SNV) a atténué le rehaussement chronotrope associée à la stimulation sympathique (SNS), avec un changement réel de la fréquence cardiaque en stimulation sympathovagale concomitantes qui est différent de la somme algébrique des altérations de fréquence cardiaque au cours de stimulation individuelle de chaque branche (1). Cette interaction fut plus tard nommée «antagonisme accentué» par Matthew Levy (2) qui a montré que le vague exerce un puissant effet antagoniste sur les actions chronotropes de SNS, données qui ont été confirmées par les autres. Une action antagoniste similaire a été rapportée pour le contrôle de la performance ventriculaire et la manipulation du calcium intracellulaire (2,4). En ce qui concerne l'arythmogénèse, on l'a retrouvé chez les chiens anesthésiés pendant l'ischémie que la protection par la SNV n'était évidente que lors de la SNS simultanée (5), comme mentionné ci-dessus. De même, l'effet anti-arythmique de l'agoniste cholinergique, la méthylcholine, a été augmenté au cours de la perfusion de norépinephrine (6). De façon intéressante, l'effet protecteur de la SNV a été supprimé pendant l'occlusion de l'artère coronaire et l'administration de propranolol (7), bien que cela soit en contradiction avec d'autres études. L'abolition de la protection méditée par SNV pendant l'ischémie peut cependant impliquer que l'activité sympathique pourrait réduire l'effet du vague parce que l'activité sympathique réflexe augmente

avec l'ischémie. Au niveau cellulaire, l'interaction entre les nerfs sympathiques et vagues peut se produire par des mécanismes pré- ou post-jonctionnels. À titre d'exemple, pour les effets d'activité vagale sur la stimulation sympathique, l'acétylcholine se lie aux récepteurs muscariniques d'acétylcholine (RmACh), principalement le sous-type m3 présent sur les terminaisons pré-synaptiques de nerfs sympathiques pour inhiber la noradrénaline libérée et particulièrement le sous-type m2 sur les myocytes cardiaques pour moduler l'AMPc intracellulaire en plusieurs étapes (8). À l'inverse, les effets en aval de la stimulation vagale via la libération de l'acétylcholine peut être bien modulés post-synoptiquement par une activité sympathique à travers la noradrénaline et le neuropeptide Y co-libéré (9, 10).

3.5.1. Effets électro physiologiques de l'activation sympathique

L'activation sympathique réduit généralement la période réfractaire ventriculaire et la durée de potentiel d'action ou DPA (53). Ceci est censé être principalement favorisé par des courants sortant (en particulier K⁺) qui sont sensibles aux effets de stimulation adrénérgiques, ex. courant K⁺ retardé ou IKs (slow delays rectifier K⁺ current) (54).

Les différences dans la réponse fonctionnelle au SNS peuvent être dues à des facteurs hétérogènes de l'innervation sympathique ou la distribution des canaux ioniques, avec des effets électrophysiologiques ventriculaires résultants. Il est connu que les niveaux de catécholamine sont plus élevés à la base du VG (55) alors qu'il existe une distribution significative base → apex des nerfs sympathique chez les animaux et dans les cœurs humains (56, 57). Le plus grand raccourcissement DPA basal lors de stimulation de nerfs sympathiques (SNS) peut considérablement altérer les propriétés spatiales de la restitution ventriculaire et augmenter l'hétérogénéité de la repolarisation, qui est un substrat bien reconnu pour l'initiation d'arythmie (comme décrit ci-dessus).

Le problème de l'hétérogénéité est plus complexe dans les états pathologiques tel après l'infarctus du myocarde où il existe à la fois la dénervation (58) et l'hyperinnervation régionale (59), avec une poussée nerveuse sympathique (60) et une variabilité accrue dans les réponses régionales qui a été liée à l'arythmie accrue. En plus du remodelage myocardique qui se produit dans les états pathologiques après un infarctus du myocarde ou dans l'insuffisance cardiaque, il existe également des signes de remodelage dans les neurones ganglionnaire étoilé (stellite) (61, 62) et des neurones cardiaques intrinsèques (63), ce qui ajoute à la complexité encourageante l'instabilité dans l'environnement déjà arythmique.

3.5.2. Le système nerveux parasympathique et les arythmies ventriculaires

Les nerfs post-ganglionnaires vagues modulent principalement l'activité cardiaque grâce à la libération d'acétylcholine agissant sur les récepteurs muscariniques post-synaptiques (RmACh) des myocytes pour ralentir le rythme cardiaque (bradycardie), retarder la conduction atrioventriculaire (dromotropie) et de réduire la force atriale (inotropie) avec peu d'effet sur la performance ventriculaire. Le manque de preuves à un effet inotrope ventriculaire négatif direct reflète un historique des données qui ont suggéré contre une importante innervation cholinergique dans le ventricule. Cette vue est cependant dépassée (68) comme les techniques moderne révèlent un réseau dense et complexe des nerfs contenant de

l'acétylcholine sur les surfaces épi- et endo-cardiaques des ventricules gauche et droit et une répartition généralisée des RmACh tout au long du ventricule (69). Plus important encore, il est remarquable que la voie vagal-cholinergique est capable d'inhiber la forte réponse inotropique à l'activation adrénérgique (4) et ainsi a un rôle fonctionnel clair.

3.5.3. Stimulation de nerf vague (SNV), arythmies ventriculaires et ischémie myocardique

L'occlusion de l'artère coronaire avec ischémie myocardique simultanée est bien reconnue comme un puissant déclencheur d'arythmie et une cause de mortalité dans l'infarctus du myocarde. Il existe des preuves d'études sur la FV expérimentalement induite in vivo sous anesthésie, que le SNV est protecteur dans ces conditions (70). À l'inverse, la vagotomie bilatérale ou la perfusion d'atropine augmente la mortalité arythmique chez les chats anesthésiés pendant (72) et après l'occlusion de l'artère coronaire (73) suggérant que l'activité vagale intrinsèque était protectrice. En revanche, il y avait les données contradictoires ne signalent aucun effet de la stimulation vagale sur le seuil de la FV dans le cœur ischémique chez le chien malgré une réponse prononcée chez les chiens contrôles non ischémiques (71).

3.5.4. Mécanismes sous-jacents de l'effet anti-arythmique de stimulation vagale

Au fil des ans, on a constaté que le nerf vague faisait beaucoup plus que ralentir simplement la fréquence sinusale et sa stimulation a des effets de grande envergure dans de nombreux processus liés à la fonction cardiaque (74) dont certains peuvent jouer un rôle important dans la protection de cœur contre les arythmies ventriculaires (75).

Apparemment, en raison d'un antagonisme marqué, l'effet protecteur de la stimulation vagale est plus important lorsque le tonus sympathique est élevé [76-78]. Cependant, il est controversé quant à savoir si la stimulation vagale agit directement à travers son neuromédiateur, l'acétylcholine. Au cours de l'affaiblissement d'une ischémie myocardique aiguë chez le chat, les niveaux d'acétylcholine tissulaire ont été augmentés dans la zone ischémique avant et après la vagotomie. Cette élévation de l'acétylcholine était due à la modification des mouvements intracellulaires du calcium [79]. L'activation cholinergique a diminué l'instabilité électrique en réduisant l'hétérogénéité des périodes réfractaires dans les myocytes ventriculaires. Cependant, l'activation vagale pourrait également maintenir la densité des protéines de jonction intracellulaire, Connexin-43 [80], qui favorisent la propagation normale de l'influx cardiaque. Ces études ont fourni une meilleure compréhension du mécanisme de protection de la stimulation vagale. Néanmoins, peu de données ont confirmé que la stimulation vagale a un effet antiarythmique indépendant de son effet chronotrope négatif.

Les résultats d'une étude (l'article plus bas) récente menée par W. Manati et al., (81) suggèrent que, lorsque la fréquence cardiaque rapide a été fixée avec stimulation électrique atriale, la stimulation vagale n'a pas modifié le temps d'apparition de FV après occlusion d'une artère coronaire chez le porc. Le modèle présenté ici indiquait que la fréquence cardiaque (FC) constituait le facteur déterminant de stabilité électrique lors d'un événement aigu qui a provoqué une ischémie myocardique. Ces résultats étaient compatibles avec d'autres études qui ont montré que les médicaments qui ralentissaient la FC,

comme les bêta-bloquants [82], les inhibiteurs calciques [83], ou l'ivabradine [84], avaient des effets antiarythmiques favorables.

4. Syndrome coronarien aigu et l'infarctus du myocarde (SCA et IDM)

Le syndrome coronarien aigu survient chez une personne lorsqu'une artère coronarienne est obstruée, le cœur ne recevant plus la quantité d'oxygène requise pour soutenir un effort supplémentaire lors d'un exercice physique, d'un stress affectif ou même lors de la digestion d'un gros repas, entre autres. L'obstruction de l'artère coronarienne est souvent secondaire à un rétrécissement engendré par l'artériosclérose. Selon l'importance et la localisation de l'obstruction, la personne pourra vivre divers syndromes : une angine instable qui peut être suivie, ou non, d'un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (IDMST- ou *NSTEMI*) ou un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDMST+ ou *STEMI*). Ces atteintes provoquent un inconfort au niveau du thorax, s'accompagnant ou non de dyspnée, de nausées et de diaphorèse.

L'électrocardiogramme (ECG) et les marqueurs biologiques permettent la classification de ces syndromes. L'angine instable (syndrome coronarien aigu), qui peut être annonciatrice d'un infarctus du myocarde, se caractérise par une douleur angineuse prolongée au repos (plus de 20 min.). Si le muscle cardiaque est irréversiblement atteint par le manque d'oxygène, le diagnostic d'infarctus du myocarde sera alors posé. Selon les résultats à l'ECG, il pourra être précisé sans sus-décalage du segment ST si la nécrose myocardique n'est accompagnée ni d'un décalage du segment ST, suivant la phase de dépolarisation ventriculaire, ni des ondes Q (ou de Love). Les changements à l'ECG seront observés pour d'autres ondes. Il sera dit avec sus-décalage du segment ST si la nécrose myocardique provoque un décalage du segment ST ou des ondes Q, décalage observé à l'ECG.

D'autres chercheurs et cardiologues proposent une classification des infarctus du myocarde (IDM) fondée sur leur étiologie et sur les circonstances de l'événement cardiaque :

Type1 : IDM spontané causé par une ischémie en lien avec un événement coronaire primaire (p. ex. : plaque, rupture, érosion ou fissure, dissection coronaire)

Type2 : Ischémie provoquée par une augmentation de la demande en oxygène (p. ex., hypertension) ou une diminution de l'apport en oxygène (p. ex. : spasme ou embolie de l'artère coronaire, arythmie, hypotension)

Type3 : IDM relié à la mort cardiaque subite

Type4 : IDM associé à une intervention coronaire percutanée ou à une thrombose au niveau d'une endoprothèse coronaire

Type5 : IDM associé à un pontage aorto-coronarien

4.1. Étiologie

Une arythmie majeure (fibrillation ventriculaire), une insuffisance cardiaque ou une asystole (arrêt cardiaque) constituent les causes les plus fréquentes d'infarctus du myocarde. Les spasmes coronaires, au niveau d'artères saines ou bordées de plaques d'athérosclérose, peuvent aussi donner lieu à un tel événement. Il faut noter que plus de 90% des infarctus du myocarde se produisent dans la population des personnes qui souffrent d'artériosclérose.

La formation d'un thrombus dans une artère coronaire déjà envahie par l'athérosclérose est généralement à l'origine du syndrome coronarien aigu et subséquemment d'un infarctus. À l'origine, une plaque d'athérome devient instable ou enflammée, provoquant rupture et saignement, activant les thrombocytes (plaquettes) et la cascade de coagulation. Les fragments détachés de la plaque risquent de causer une embolie. Autrement, l'activation des thrombocytes entraîne un changement dans la conformation des récepteurs membranaires des glycoprotéines (IIb et IIIa) rendant possible l'agrégation plaquettaire par réticulation

L'infarctus pourra donc se développer suite à un processus thrombotique ou embolique :

Un thrombus peut prendre de l'expansion pour éventuellement bloquer l'artère (thrombose) ;

Une occlusion partielle causée par la plaque d'athérome peut entraîner un vasospasme, qui lui peut entraîner une obstruction totale (thrombose) ;

Une partie d'un thrombus logé dans une artère peut se détacher et migrer dans la circulation sanguine causant ainsi une embolie, cardiaque ou autre (p.ex., pulmonaire).

La plaque d'athérome, même si elle ne cause qu'une faible obstruction, est le lieu de prédilection de la thrombose. Les rétrécissements de moins de 40% de la lumière artérielle coronarienne causée par l'artériosclérose sont responsables de plus de la moitié des atteintes. La thrombolyse spontanée survient chez les deux tiers des personnes et la présence d'une obstruction thrombotique sera notée 24 heures plus tard chez seulement 30% des personnes. L'embolie artérielle est aussi une cause d'angine instable et d'infarctus, suite à une sténose mitrale ou aortique ou à une endocardite, qui peut être, ou non, d'origine infectieuse.

4.2. Facteurs de risques et de protection

Les facteurs de risque de l'infarctus du myocarde et de mortalité subséquente sont :

L'angine instable puis qu'environ 30% des personnes qui en souffrent subiront un IDM dans les trois mois suivant l'apparition de l'angine; Le diabète, l'hypertension et le tabagisme; L'athérosclérose; L'âge alors que le risque augmente avec le vieillissement; Une histoire familiale et personnelle de maladies cardiovasculaires.

Les femmes et les personnes diabétiques sont plus à risque de succomber des suites d'un infarctus.

Certaines conditions qui persistent après un infarctus font augmenter le risque de mortalité, entre autres, arythmie ventriculaire persistante, insuffisance cardiaque, mauvais fonctionnement ventriculaire et ischémies récurrentes.

En outre, de saines habitudes de vie peuvent certainement retarder la production d'un IDM, sans en faire disparaître totalement le risque. Une bonne performance au cours de l'exercice physique, sans anomalie sur l'ECG, est souvent garante d'un pronostic positif.

4.3. Pathogenèse

La pathogenèse de l'infarctus du myocarde est en lien direct avec la grosseur, la localisation et la durée d'obstruction d'une ou de plusieurs des artères coronaires par un thrombus. L'ischémie au muscle cardiaque ne provoque pas irrévocablement un infarctus, mais peut conduire de l'insuffisance cardiaque légère au choc cardiogénique. Il en résulte une altération des capacités de contraction et de relaxation du muscle cardiaque, soit une hypokinésie ou une akinésie dans certaines régions du cœur.

L'infarctus du myocarde sera diagnostiqué quand l'évaluation indiquera qu'il y a une nécrose de certaines régions du muscle cardiaque suite à une ischémie. L'infarctus concerne le plus souvent le ventricule gauche, mais le ventricule droit peut aussi être touché. Le risque de mortalité augmente considérablement suite à un IDM quand l'infarctus au niveau du ventricule gauche a pour complication un infarctus du ventricule droit.

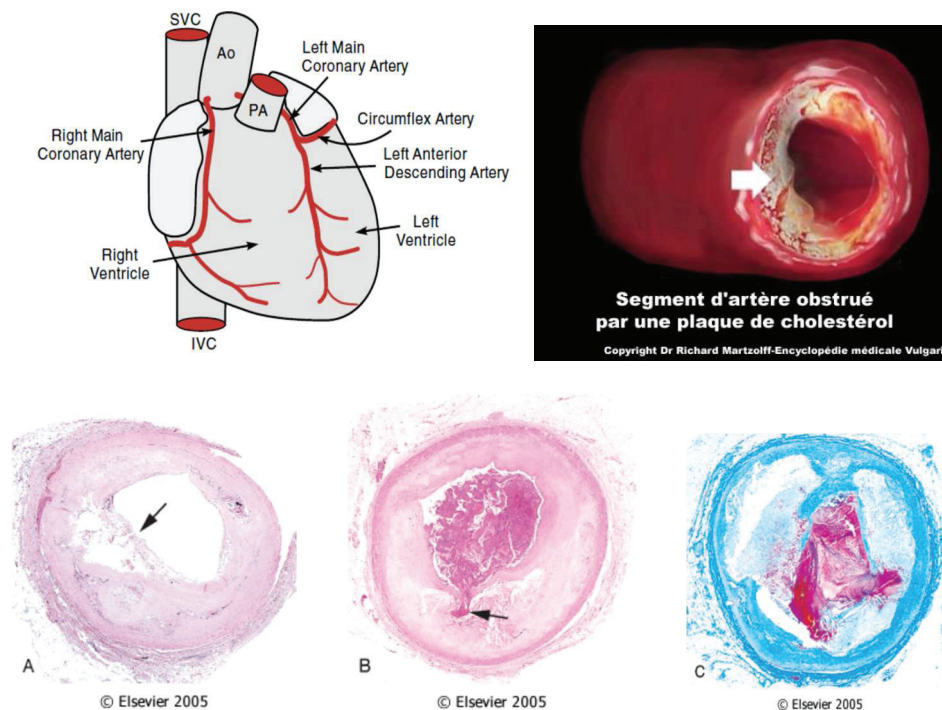


Fig.23- A. Rupture de la plaque, B. agrégation des plaquettes, C. Occlusion luminale

Plusieurs types d'IDM sont répertoriés, selon l'origine de l'obstruction et l'étendue de la région nécrosée. Le tableau suivant les décrit brièvement.

4.4. Variantes de l'infarctus du myocarde

Tableau 1 :

Type d'infarctus	Causes / étendue de la nécrose	Signes / symptômes
Infarctus inféro-postérieur (VD)	Obstruction de l'artère coronaire droite ou d'une artère circonflexe gauche dominante	Pression de remplissage du VD élevée Reflux tricuspide important Débit cardiaque réduit Distension des veines jugulaires Hypotension
Infarctus antérieur (VG)	Obstruction de l'artère coronaire gauche	
Infarctus transmural	Nécrose du myocarde entier (de l'épicarde à l'endocarde)	Ondes Q anormales à l'ECG
Infarctus sous-endocardique (non transmural)	Ne traverse pas le mur ventriculaire; le tiers interne du myocarde est affecté	Anomalies du segment ST et des ondes T

La classification des infarctus du myocarde s'effectue généralement grâce aux résultats à l'ECG. On y dénote la présence ou l'absence d'anomalies au niveau du segment ST et des ondes Q. Par ailleurs, les niveaux des marqueurs biologiques permettront d'évaluer le volume du myocarde qui a été détruit. Pour qualifier un événement cardiaque d'infarctus, la preuve clinique qu'une ischémie a causé la nécrose de tissus myocardiques doit être faite. L'élévation du taux des biomarqueurs cardiaques (ex.: troponine) au-dessus du 99e percentile de la limite supérieure de référence combinée à l'un des critères suivants permet de confirmer l'IDM : symptômes d'ischémie, changements indiquant une nouvelle ischémie sur l'ECG, ondes Q

pathologiques sur l'ECG, preuve de nécrose ou d'une anomalie de mobilité de la paroi antérolatérale par imagerie et les conditions associées.

L'infarctus du myocarde peut être observé concurremment à une embolie pulmonaire, une péricardite, une dissection de l'aorte ou d'autres maladies cardiovasculaires.

4.5. Signes et symptômes

Les signes et symptômes propres à l'infarctus du myocarde sont très variables selon l'étendue et la localisation de l'obstruction des vaisseaux coronariens. Près des deux tiers des personnes vivront quelques symptômes plutôt vagues quelques jours à quelques semaines avant l'infarctus, à savoir une angine instable ou en crescendo, le souffle court et de la fatigue.

Le plus souvent, le premier symptôme d'un infarctus est une douleur profonde sous le sternum, les personnes décrivant une pression intense ou une douleur continue. La douleur tend à irradier dans le dos, la mâchoire, les bras et/ou les épaules. Plus sévère et de plus longue durée, la douleur est semblable à celle de l'angine. Elle peut être accompagnée de dyspnée, de diaphorèse, de vertiges, de nausées et de vomissements. Le repos ou l'administration de nitroglycérine permettent dans certains cas de soulager cette douleur. Il faut noter que près de 20 % des infarctus du myocarde sont silencieux ou produisent des symptômes plutôt vagues, que la personne ne reconnaîtra pas. L'inconfort sera perçu léger, notamment chez les diabétiques, ou sera faussement considéré comme une indigestion. Les femmes seraient plus enclines à ressentir un tel inconfort. Les personnes plus âgées rapportent plus souvent de la dyspnée plutôt qu'une douleur à la poitrine.

4.6. Dysfonctionnement électrique du cœur

L'activité électrique normale du cœur est altérée lorsque certaines cellules souffrant d'ischémie se trouvent nécrosées. Divers changements sont alors observables à l'électrocardiogramme (ECG) : Anomalies dans les segments ST et T de la séquence; décalage du segment ST; inversion de l'onde T; augmentation de l'amplitude des ondes T en phase aiguë d'infarctus; arythmies et troubles de conduction démontrant des dommages au(x) nœud sino-auriculaire, nœud auriculo-ventriculaire et/ou tissus conducteurs.

4.7. Démarche et outils diagnostiques

Lorsqu'une personne se présente à l'hôpital avec un inconfort ou une douleur à la poitrine, le syndrome coronarien aigu chez les hommes de plus de 30 ans et les femmes de plus de 40 ans est toujours considéré. La présence de conditions pouvant occasionner une douleur semblable (pneumonie, embolie pulmonaire, péricardite, spasmes œsophagiens, etc.) doit aussi être écartée. L'ECG et divers tests permettant de mesurer les marqueurs biologiques cardiaques sont effectués afin de distinguer l'angine instable de l'IDM.

Électrocardiogramme (ECG) : Principal outil diagnostique utilisé le plus souvent dans les premières dix minutes suivant l'arrivée de la personne à l'hôpital. Il permet aux professionnels de la santé de prendre d'importantes décisions quant au traitement adéquat à instaurer.

Présence de marqueurs sérologiques : Divers enzymes (p. ex. la créatine kinase) ou constituants cellulaires (p. ex. la myoglobine) sont relâchés dans la circulation sanguine suite à la nécrose des tissus du myocarde. Leur mesure permet d'évaluer la sévérité et l'étendue des dommages causés par un IDM. Les niveaux d'électrolytes (p. ex. le potassium et le sodium) peuvent être déséquilibrés lors d'un infarctus. Ils sont donc aussi systématiquement mesurés. D'autres paramètres sanguins peuvent aussi guider le diagnostic : les signes d'inflammation, la leucocytose, la sédimentation érythrocytaire et la protéine C réactive.

Angiographie : L'angiographie coronaire immédiate, souvent combinée à une intervention coronaire percutanée, pour réduire les taux de mortalité et de morbidité.

L'angiographie retardée (24 à 48 heures) permet de détecter les lésions nécessitant un traitement, soit une intervention coronaire percutanée ou un pontage aortocoronarien. Il est aussi recommandé d'y avoir recours suite à l'évaluation initiale quand les anomalies observées semblent annoncer la récurrence possible d'incidents ischémiques.

Tests d'imagerie : L'imagerie (échocardiographie) s'avère utile pour documenter les paramètres cardiaques ou déceler les complications d'origine mécanique chez les personnes ayant vécu un IDM ou chez celles ayant des résultats normaux à l'ECG et pour les marqueurs biologiques, mais qui présentent des symptômes du syndrome coronarien aigu.

Sphygmo-oxymétrie qui permet de détecter la saturation en oxygène.

Cathétérisme du ventricule droit qui s'effectue à l'aide d'un cathéter en forme de ballon inséré dans l'artère pulmonaire. Il permet de mesurer la pression dans le ventricule droit et dans l'artère pulmonaire ainsi que le débit sanguin chez les personnes souffrant de complications sévères telles l'insuffisance cardiaque sévère, l'hypoxie ou l'hypertension.

5-Pathophysiologie de la mort subite cardiaque causée par le syndrome coronaire aigu:

La pathophysiologie de la MSc est complexe et est censée d'inclure un substrat myocardique ou électrique anormal, ainsi que des facteurs transitoires comme l'instabilité électrique et les arythmies ventriculaires mortelles qui aboutissent au collapsus hémodynamique et à l'arrêt cardiaque. Toutefois, dans un nombre des cas de MSc, aucun déclencheur d'arythmie apparente ne peut être identifié (12).

La pathophysiologie de la MSc peut être vue de 3 points de vue: pathophysiologie vasculaire, pathophysiologie myocardique, et les modulations systémiques (Figure 4). Ces 3 catégories interagissent pour contribuer à la fois au risque et à l'expression du substrat risque. Dans les premières années d'intérêt pour MSc résultant de la maladie coronarienne (MC), la pathophysiologie vasculaire a été considérée en grande partie en termes de gravité du substrat anatomique chronique de l'athérosclérose coronarienne. Cependant, il est apparu il y a 20 ans, cliniquement et expérimentalement, cette pathophysiologie vasculaire est un état dynamique, contribué à la fois par l'anatomie des vaisseaux sanguins et la dynamique de leur physiologie. (82-84) Il est maintenant clair que les variations dynamiques de la pathophysiologie des syndromes coronariens aigus fréquemment sous-tend le mécanisme de l'arrêt cardiaque soudain (ACs) qui se produit dans le cadre de changements aigus ou subaiguës de substrat de MSc chronique en l'absence du tableau clinique d'infarctus aigu du myocarde ou angine de poitrine instable. Ainsi, bien que la répartition anatomique et la gravité de la maladie demeurent des associations importantes avec MSc, il est clair que les caractéristiques des plaques et les modifications par l'inflammation, la fracturation de la plaque et la fissuration contribuent à une pathophysiologie dynamique des événements transitoires qui causent le SCA. Bien qu'identifier une artère coupable par de l'angiographie et les données d'imagerie correspondantes du mouvement mural pendant les syndromes coronariens aigus sont généralement simples, il est clair que la susceptibilité vasculaire aux changements aigus de la physiologie est une propriété générale de l'état pathologique, reflétée dans la coexistence des multiples plaques instables à un point particulier de temps(85). Ainsi, bien que l'examen post-mortem puisse révéler une apparente lésion coupable de $\geq 90\%$ dans un vaisseau coronaire donné, la présence de plaques actives ailleurs dans le système coronarien rend la définition d'artère coupable responsable pour une MSc, en l'absence de thrombose aiguë ou la preuve anatomique d'un infarctus aigu du myocarde, un défi majeur. Il ne faut pas se baser sur l'anatomie post-mortem selon laquelle une lésion stable de l'artère coronaire de haute qualité est plus susceptible d'être l'artère coupable dans une MSc qu'une plaque instable qui n'obstrue que 30% à 50% de la lumière du vaisseau lors de l'examen post-mortem. De telles lésions sont sensibles au spasme transitoire de l'artère coronaire en tant que déclencheur d'arythmie.

La pathophysiologie du myocarde dans la SCA contribue de manière indépendante de, ou en conjonction avec, la pathophysiologie vasculaire. La pathophysiologie du myocarde peut être statique, comme dans les cicatrices liés aux substrats qui fournissent la base anatomique pour des circuits arythmogènes, ou dynamiques, résultant de changements ischémiques transitoires qui physiologiquement créent un risque opportuniste pour des arythmies mortelles.

La pathophysiologie dynamique arythmogène du myocarde peut résulter des changements transitoires dans le muscle normal ou de l'interaction avec des substrats anormaux provenant d'événements coronariens

antérieurs. Études expérimentales ont suggéré un potentiel arythmique augmenté résultant de superposition d'ischémie transitoire (83), le stress mécanique, ou les influences autonomes sur les cicatrices guéris, en particulier au niveau des frontières entre les infarctus et les tissus normaux. Les techniques avancées d'IRM suggèrent maintenant une potentielle contrepartie clinique de ces observations (86,87) et l'imagerie pour l'état autonome peut apparaître comme une technique de valeur (88).

5.1. Arrêt cardiaque soudain (ACS) à la phase aiguë de l'IDM

La deuxième catégorie de corrélation clinique des maladies coronaires avec MSc est la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, une composante de la classification des syndromes coronariens aigus. Dans le passé, l'infarctus aigu du myocarde était considéré comme le mécanisme dominant des MSc liés à la SCA, et bien qu'il joue incontestablement un rôle important, sa domination a été diluée par d'autres mécanismes reconnus. Hors l'apparition du l'infarctus du myocarde aigu, qui est mieux classé en tant que composante des mécanismes ischémiques transitoire, les tachyarythmies associées à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde sont généralement définies comme 24 à 48 heures après le début. Il s'agit d'une phase dynamique du processus ischémique, pendant lequel l'ischémie, la reperfusion, les variations de vitesse de conduction locale, et changements dans la repolarisation interagissent de manière instable créant un matrice arythmogène changeant. Les premières interventions pour rétablir le flux vers la zone d'infarctus stabilise vraisemblablement la région et est responsable d'une vraie diminution récente des arythmies menaçantes de la vie pendant la phase aiguë de l'IDM (89).

Il est généralement admis que les arythmies ventriculaires, y compris la tachycardie et la fibrillation ventriculaires soutenues, qui se produisent dans les 24 à 48 heures suivant le début de l'infarctus du myocarde ne sont pas associés au risque continu de récurrence de l'arrêt cardiaque lors du suivi ultérieur. Ainsi, les arythmies précoces d'infarctus du myocarde aigu sont considérées des facteurs de risque transitoires qui ne prédisent pas les risques futurs. Cependant, des études récentes ont suggéré que l'arrêt cardiaque pendant la phase précoce de l'infarctus du myocarde aigu (90) ou associée à d'autres facteurs de risque transitoires (91) pourrait en effet indiquer un fort risque à long terme lorsque d'autres variables sont incluses dans le profil du risque. Que cela soit contribué par la combinaison du remodelage et la susceptibilité individuelle à l'expression de l'arrêt cardiaque sur une base génétique ou l'évolution des changements du post-infarctus de myocarde dans les maladies vasculaires ou l'ischémie récurrents au fil du temps reste non résolue. Les études cliniques n'ont pas encore déterminé si la détérioration de la fraction d'éjection (semaines ou mois après l'événement) modifie la prédiction de risque bénigne associée à une tachyarythmie ventriculaire pendant la phase aiguë du l'infarctus myocarde (92).

5.2. Mécanismes des arythmies ventriculaires

Les mécanismes potentiels des arythmies ventriculaires incluent l'automatisme, la réentrée et l'activité déclenchée en raison de post-dépolarisations précoces ou retardées. De plus, l'hétérogénéité des durées de potentiel d'action locale facilite la genèse de certaines arythmies (93). Un épisode d'arythmie provoqué par un mécanisme mécanique peut également précipiter une arythmie provoquée par un mécanisme différent, comme lorsqu'un complexe ventriculaire prématuré causé par l'automatisme initie l'épisode de la tachycardie ventriculaire soutenue par une réentrée. L'automaticité désigne la propriété des cellules cardiaques d'initier

des potentiels d'action spontanément sans de besoin d'une stimulation préalable. En revanche, l'activité déclenchée se produit à la suite d'une impulsion précédente. Dans les ventricules, ces post-dépolarisations ont été démontrées dans les fibres de Purkinje et le myocarde ventriculaire (94). Des épisodes post-dépolarisation précoce peuvent survenir avant la repolarisation complète des cellules cardiaques dans les phases 2 ou 3 du potentiel d'action et sont liées à l'augmentation de l'afflux de Ca^{2+} par les canaux Ca^{2+} de type L. Ils sont plus susceptibles de se produire dans les cellules cardiaques avec un potentiel d'action prolongé à des rythmes cardiaques plus lents. Les post-dépolarisation précoce (EAD) sont censés être responsables des torsades de pointes (TdP) associées au syndrome du QT long et de certains médicaments anti-arythmiques qui prolongent le potentiel d'action cardiaque (94). Les post-dépolarisations (DAD) retardée qui surviennent après l'achèvement de la repolarisation (phase 4) sont associées à des concentrations élevées de calcium intracellulaire. Les DADs sont plus susceptibles de se produire avec des fréquences cardiaques plus élevées et ont été liés à des arythmies dans, par exemple, la tachycardie ventriculaire polymorphe catecholaminergique. Les conditions nécessaires pour la réentrée sont une boucle de conduction fermée, un bloc unidirectionnel à un point quelconque du circuit de réentrée et une zone de conduction suffisamment lente permettant une propagation continue de l'impulsion (94).

Les mécanismes qui sous-tendent l'initiation FV sont encore mal compris et le fait comment une TV stable se dégénère en VF n'est toujours pas clair (64). Il a été démontré que l'alternance de la durée de potentiel d'action (DPA) peut entraîner une cassure ou une transformation de l'onde spirale à un état fibrillaire dans une simulation bidimensionnel de tissu sans inhomogénéités spatiales (65). Le rôle que la pente de restitution de la DPA joue dans la génération de la fibrillation par la cassure de l'onde (wavebreak) a ensuite été vérifié par des données biologiques (66, 67).

Les changements dans le substrat anatomique peuvent modifier la susceptibilité du myocarde aux effets des événements initiateurs transitoires. Par exemple, des études expérimentales indiquent que le myocarde hypertrophié, ainsi que le myocarde après un infarctus du myocarde guéri, expose une plus grande réponse arythmogène que le tissu normal pour le même degré d'ischémie aiguë (96) La libération de catécholamine peut moduler certains des effets de l'occlusion coronarienne aiguë et la reperfusion, et la réduction de l'action sympathique avec des médicaments introduit dans le sac péricardique pour supprimer les nerfs sympathique (97) peuvent prévenir les arythmies ventriculaires. Inversement, l'ischémie aiguë seule, impliquant une zone de myocarde dans un ventricule autrement normal, peut précipiter la fibrillation ventriculaire sans l'interaction avec d'autres facteurs, bien qu'il soit intéressant de considérer les nombreux ballons angioplasties effectuées et l'occurrence peu fréquente de fibrillation ventriculaire au cours de cette procédure. Peut-être la durée de l'ischémie est trop courte pour initier la fibrillation ventriculaire. Bien qu'incontestablement la logique ci-dessus représente une synthèse très simpliste et les mécanismes réels sont plus complexes, néanmoins il offre un cadre conceptuel pour comprendre les forces interactives de précipitation de la mort cardiaque soudaine.

Chez l'animal expérimental, un ensemble très définitif des intervalles arythmogènes ont été décrits après l'occlusion coronaire aiguë y compris un intervalle arythmogène dans quelques premières minutes après

l'occlusion coronaire qui commence à diminuer après 30 minutes et réapparaît après plusieurs heures. En outre, les 30 premières minutes d'arythmies peuvent être divisées en 10 premières minutes, vraisemblablement directement liées à la première lésion ischémique, et la deuxième 20 à 30 minutes, liée soit à la reperfusion ou l'évolution des différents types de dommages dans les muscles épicaux et endocaux et des fibres Purkinje (95,96). Dans le myocarde ischémique, une réduction remarquable de pH du tissu à $< 6,0$, une augmentation des taux de potassium interstitiel à des valeurs de $>0,15$ mmol / L, des augmentations de concentration du calcium intracellulaire, et les changements neurohumoraux contribuent tous à créer des changements électrophysiologiques caractérisés par une conduction ralentie, l'excitabilité réduite avec des réfractivités prolongées, le découplage cellule-cellule, et la génération de l'activité électrique spontanée (98). Autres changements métaboliques, comme l'accumulation d'acides gras libres et de leurs métabolites, formation de lysophosphoglycérides et altération de la glycolyse du myocarde, peut contribuer au développement de l'instabilité entraînant des arythmies cardiaques (95, 96).

Bien que la réentrée soit considérée comme un mécanisme dominant responsable pour la fibrillation ventriculaire, les changements régionaux dans l'automatisme, ainsi que l'activité déclenchée en raison de postdépolarisations, sont probablement aussi importants. La reperfusion peut aussi être arythmogène, bien que la gravité de ce problème semble être plus grande chez l'animal expérimental cliniquement.

Arrêt cardiaque dû à une bradycardie sévère, une asystolie ou activité électrique sans pouls (dissociation électromécanique) semble être plus commun dans les cœurs gravement malades, représentant probablement un dysfonctionnement myocardique plus global. Les perspectives pour les patients présentant ces perturbations le temps de la réanimation est pire que pour les patients présentant une fibrillation ventriculaire à ce moment-là. Une caractéristique électrophysiologique majeure, sinon la majeure, responsable de l'apparition de la fibrillation ventriculaire apparaît être hétérogène électriquement. Un cœur totalement homogène électriquement, c'est-à-dire que toutes les cellules sont au même stade de la dépolarisation et repolarisation et conduit normalement sans retarder ou bloquer, très probablement ne peut pas développer la fibrillation ventriculaire. Cependant, même à l'état normal, ces conditions n'existent pas, parce que divers types de cellules, c'est-à-dire le muscle ventriculaire contre les fibres de Purkinje, présentent un potentiel d'action caractéristique, une réfractivité et une vitesse de conduction différent. Cependant, lorsque l'hétérogénéité devient extrême, par exemple si une région du myocarde présente un retard de conduction et / ou un bloc induite par l'ischémie différent des régions voisins, ou quand il y a un dysfonctionnement sympathique régional (50) ou un stretch (étirement) (99) inégale qui peut produire des altérations électrophysiologiques régionales, la scène se met pour développement de la fibrillation ventriculaire. De telles modifications peuvent être provoqué par des substrats anatomiques / fonctionnels et par des événements initiateurs transitoires qui peut moduler les mécanismes de l'arythmie de base de réentrée, d'automatisme et d'activité déclenchée pour provoquer des arythmies ventriculaires. La réentrée apparaît être le principal mécanisme responsable des arythmies ventriculaires en raison de la maladie coronarienne aiguë et chronique et doit dépendre de l'hétérogénéité. Alors que nous connaissons beaucoup sur les modifications électrophysiologiques qui accompagnent l'ischémie aiguë et chronique dans une variété de préparations, les

événements entourant l'apparition de la fibrillation ventriculaire chez l'homme, même après 50 ans d'étude, restent assez obscurs.

5.3. Susceptibilité Génétique à la fibrillation ventriculaire ischémique

Même si la littérature indique une prédisposition génétique à la FV au cours de l'IDM aigu, on sait peu de choses à propos de la composante génétique exacte qui augmente la vulnérabilité à la FV causée par l'IDM dans la population générale.

L'architecture allélique de troubles complexes tels que la FV et MSc à cause d'IDM sont susceptibles d'impliquer à la fois des variants communs avec l'effet modeste et variants rares avec plus fort effets. [101]. Plusieurs études ont examiné l'association de variants génétiques communs et rares à l'arrêt cardiaque soudain et / ou MSc [100, 102-125]. Cependant, seules quelques-uns des variants identifiés par des études ont été reproduits, et beaucoup n'ont pas encore une implication fonctionnelle claire, et en outre, une minorité des études ont porté sur la FV et la MSc dans le contexte de la MAC.

La composante génétique de la FV et de la MSc due à l'IDM a principalement été étudiée en utilisant soit un gène candidat soit l'étude d'association à l'échelle du génome (genome-wide association ou GWAs) alors que l'expansion rapide des options de tests génétiques crée des opportunités et des défis uniques à l'avenir. L'approche du gène candidat représente une méthode basée sur des hypothèses, examinant l'association de risque FV et MSc avec des variants communs et rares chez les gènes candidats sélectionnés à partir de voies moléculaires importantes impliquées dans l'arythmogénèse. La limitation de l'approche du gène candidat est qu'il ne découvre pas de nouveaux facteurs de susceptibilité dans les gènes qui ne sont pas examinés, et par conséquent, est limitée par l'état actuel des connaissances ou d'hypothèse qualifiée des investigateurs. Outre des études de gènes candidats, les études pangénomique (d'association à l'échelle du génome ou GWAS) ont été effectuées directement sur les cas de la FV et MSc pour identifier de nouvelles variants génétiques associées au risque de la FV et MSc [100,109-112]. Le GWAS visent à identifier des variants communs alléliques qui ont un faible risque relatif de la maladie. Le GWAS utilise une approche impartiale, en scannant des centaines des milliers de variations de séquence dans tout le génome pour une association avec la maladie d'intérêt.

6. Effet antiarythmique de la stimulation vagale après occlusion coronaire : rôle de la fréquence cardiaque: (Article en [PDF] par Waheed Manati et al., (81): [The antiarrhythmic effect of vagal stimulation after acute coronary occlusion](https://journals.viamedica.pl/cardiology_journal/article/download/CJ.a2017.../42606))

Abstract Background: Strong evidence suggests a causal link between autonomic disturbances and ventricular arrhythmias. However, the mechanisms underlying the antiarrhythmic effect of vagal stimulation are poorly understood. The vagal antiarrhythmic effect might be modulated by a decrease in heart rate. **Methods:** the proximal anterior interventricular artery was occluded in 16 pigs by clamping under general anaesthesia. Group 1: heart rates remained spontaneous (n = 6; 12 occlusions); Group 2: heart rates were fixed at 190 beats per minute (bpm) with atrial electrical stimulation (n = 10; 20 occlusions). Each pig received two occlusions, 30 min apart, one without and one with vagal stimulation (10 Hz, 2 ms, 5–20 mA). The antiarrhythmic effect of vagal activation was defined as the time to the appearance of ventricular fibrillation (VF) after occlusion. **Results:** In Group 1, vagal stimulation triggered a significant decrease in basal heart rate (132 ± 4 vs. 110 ± 17 bpm, $p < 0.05$), and delayed the time to VF after coronary occlusion (1102 ± 85 vs. 925 ± 41 s, $p < 0.05$). In Group 2, vagal stimulation did not modify the time to VF (103 ± 39 vs. 91 ± 20 s). Analyses revealed that heart rate and the time to VF were positively linearly related. **Conclusions:** Maintaining a constant heart rate with atrial electrical stimulation in pigs prevented vagal stimulation from modifying the time to VF after acute coronary occlusion.

Key words: vagal stimulation, myocardial ischemia, sudden death, myocardial infarction, ventricular fibrillation, heart rate.

INTRODUCTION: Acute myocardial ischemia caused by coronary occlusion is at the root of malignant ventricular arrhythmias [1]. Several animal models have demonstrated that increasing vagal tone by electrically stimulating the vagal nerve reduced incidence of ventricular arrhythmias and delayed their appearance [2–5]. The mechanisms underlying the antiarrhythmic effect of vagal stimulation are poorly understood [6]. Apparently, the protective effect of vagal stimulation is greater when sympathetic tone is high, due to marked antagonism [7–9]. However, it is controversial as to whether vagal stimulation acts directly through its neuromediator, acetylcholine. During the subsidence of acute myocardial ischemia in the cat, both before and after vagotomy, tissue acetylcholine levels were increased in the ischemic zone. This elevation in acetylcholine was due to a modification in intracellular calcium movements [10]. Cholinergic activation diminished electric instability by reducing heterogeneity of refractory periods in ventricular myocytes. However, vagal activation could also maintain the density of Connexin-43 intracellular junction proteins [4], which favoured normal propagation of cardiac influx. These studies have provided a better understanding of the protective mechanism of vagal stimulation. Nevertheless, few data have confirmed that vagal stimulation has an antiarrhythmic effect independent of its negative chronotropic effect. The aims of this study were: (1) to study the effect of vagal stimulation on the time to appearance of ventricular fibrillation (VF) after acute coronary occlusion; and

(2) to determine, under acute ischaemic conditions, the role of the heart rate (HR) in the antiarrhythmic effect of vagal activation.

METHODS: Domestic pigs (n = 16) of both genders, 2 to 3 months of age, that weighed between 20 and 25 kg were studied. After general anaesthesia, mechanical ventilation with a tracheostomy and a sternotomy was performed, this was followed by a pericardiectomy. After dissection, both right and left cervical vagal nerves were identified, then connected to a stimulator (S1 Hugo Sachs, Freiburg im Brisgau, Germany) with metal clips. An electro-drive probe was linked to another stimulator (S1 Hugo Sachs, Freiburg im Brisgau, Germany) and placed in the right atrium, via the jugular vein. Electrocardiogram (ECG), arterial blood pressure, and CO₂ concentration in exhaled expiratory gas were continuously recorded. Each animal underwent two successive proximal interventricular artery occlusions by clamping. The two occlusions were separated by 30-min intervals. Vagal stimulation was associated with only one of the two occlusions. Therefore, each animal served as its own control. The animals were assigned to one of two treatment groups. Group 1 (6 animals) maintained a spontaneous HR. When the coronary occlusion was combined with vagal stimulation (10 Hz, 2 ms, 5–20 mA), the stimulation began 10 min before the occlusion, and was continued throughout the occlusion. Of 6 animals in this group, 3 received coronary occlusion with vagal stimulation, followed by occlusion without vagal stimulation; the other 3 animals received the reverse sequence. In Group 2 (10 animals), the ventricular contraction rate was controlled by atrial electrical stimulation. Electrical stimulation was set at a fixed frequency of 190 beats per minute (bpm); it began 10 min before occlusion, and it continued throughout the occlusion. Again, each animal received two occlusions, one without vagal stimulation, and the other combined with vagal stimulation (10 Hz, 2 ms, 5–20 mA). Vagal stimulation had begun 10 min before and continued throughout the occlusion. Of the 10 animals in this group, 5 received a coronary occlusion with vagal stimulation, followed by occlusion without vagal stimulation; the other 5 animals received the reverse sequence. The time to the appearance of spontaneous ventricular fibrillation (TaVF) after ischemia was noted during each experiment. As soon as VF was triggered, the occlusion was stopped, and external electric shock was administered to restore sinus rhythm. Mean values were compared between groups with the Student t-test. The Pearson coefficient was used to evaluate correlations. Values are expressed as the mean ± standard deviation. A value of p < 0.05 was considered significant.

RESULTS: In Group 1, vagal stimulation triggered a significant increase in the interval between the P and R waves on the ECG (PR-interval; 100 ± 5 vs. 136 ± 12 ms, p < 0.05) and a decrease in sinus rhythm (132 ± 4 vs. 110 ± 17 bpm, p < 0.05). After 10 min of stimulation, prolongation of the PR-interval was less marked, but remained significant. After vagal stimulation, the mean arterial pressure remained unchanged (93 ± 16 vs. 83 ± 18 mm Hg). After coronary occlusion, TaVF was not significantly different between occlusions and without vagal stimulation. In Group 1, after arterial occlusion, TaVF was longer for occlusions combined with vagal stimulation than for occlusions without vagal stimulation (1102 ± 85

vs. 925 ± 41 s, $p < 0.05$). In Group 2, with a fixed rate of 190 bpm, vagal stimulation provoked a significant prolongation of time between atrial stimulation artefact and QRS wave on the ECG (127 ± 5 vs. 103 ± 6 ms, $p < 0.05$). Additionally, the mean arterial pressure tended to be higher during vagal stimulation (87 ± 19 vs. 68 ± 17 mm Hg), but this difference was not significant (NS). However, after coronary occlusion, TaVFs were not significantly different between occlusions with or without vagal stimulation (90 ± 21 vs. 103 ± 39 s, NS; Fig. 1). The pigs in Group 1 had lower HRs (121 ± 19 vs. 191 ± 3 bpm, $p < 0.05$) and displayed longer TaVFs (625 ± 415 vs. 98 ± 31 s, $p < 0.05$) than the animals in Group 2 (Table 1). When the animals in Groups 1 and 2 were combined, a negative correlation was found between the HR, measured within a 3-min period prior to ventricular fibrillation, and TaVF. This correlation was strongest, when only the first occlusion periods were included in linear regression analysis (Fig. 2).

DISCUSSION: The present findings suggest that, when rapid HR was fixed with atrial electrical stimulation, vagal stimulation did not modify the time to appearance of VF after occlusion of a coronary artery. The model herein indicated that HR was the major determining factor for electrical stability during an acute event that caused myocardial ischemia. This result was consistent with other studies which showed that medications that slowed HR, like betablockers [11], calcium channel inhibitors [12], or ivabradine [13], had favourable, antiarrhythmic effects. In contrast to previous studies [2–4, 6, 7], a protective effect following rapid fixed frequency vagal stimulation by atrial stimulation was not found. However, the stimulation parameters applied in the present model were similar to those used in other studies [2–4, 6, 7]. Consistent with previous studies, a significant reduction in the basal HR and an increase in the atrioventricular conduction time was observed. One explanation for differences between studies could be that interspecies variations in coronary anatomy played a role in the effects measured. For example, in animals with a developed collateral circulation, vagal stimulation could have a protective effect, because it causes vasodilation [14, 15]. This anatomy could account for an effect independent of HR in dogs, which was not found in pigs [3]. In addition, the present coronary occlusions were quite proximal, near the ostia of the artery in our model, and the location was different in other studies. Finally, it has been suggested that vagal nerve stimulation exerts anti-arrhythmogenic effects by preventing the loss of phosphorylated Connexin-43 during an acute myocardial infarction [4]. Indeed, in aged rats, loss of antiarrhythmic effect of vagal nerve stimulation was associated with reduced expression of Connexin-43 protein. Surprisingly, previous studies that suggested that vagal stimulation effect was independent of HR did not directly compare experiments with a fixed HR to experiments with a variable HR. Ando et al. [4] described a model, where vagal stimulation was applied before ischemia was produced. That method provided results similar to the results obtained herein when vagal stimulation was performed during myocardial ischemia. Those data also suggested that establishing a low HR prior to triggering myocardial ischemia provided a protective effect. However, their study did not include a group of animals that received a fixed frequency stimulation to maintain a constant HR.

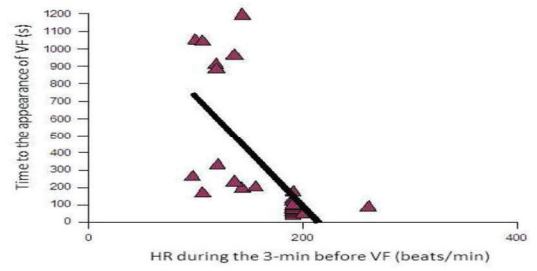
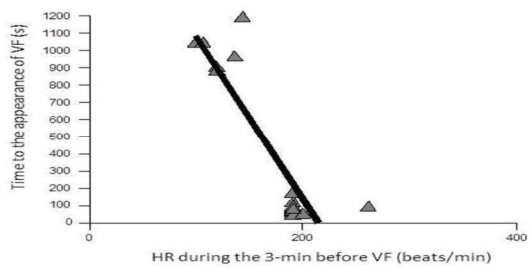
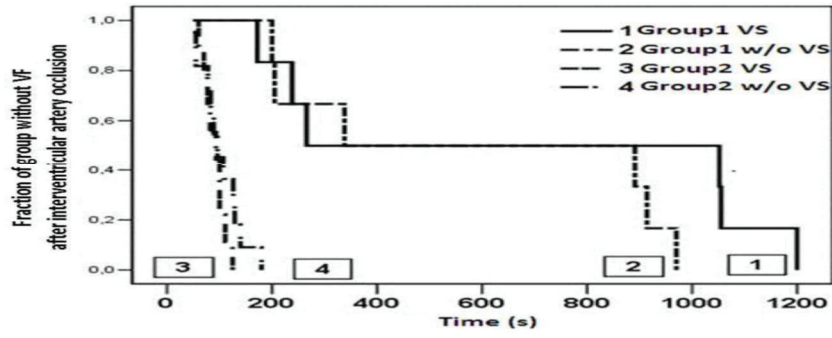
Rosentrauckh et al. [6] studied cats that experienced total blockage of vagal activation with the administration of pertussis toxin and atropine. The harmful effect of vagal tone suppression was noted, independent of the frequency, but the authors did not demonstrate that vagal stimulation at a fixed frequency had a protective effect. Nevertheless, interpretation of results from the present study was reinforced by their results, because they indicated that animals that experienced VF had higher HRs than animals that did not experience ventricular fibrillation. Kent et al. [2] studied VF threshold in dogs after vagal stimulation, without myocardial ischemia. They noted that the antiarrhythmic effect of vagal stimulation persisted at a fixed heart rate. Some studies that used pharmacologic methods for vagal stimulation did not report an antiarrhythmic effect. In the study of Meesmann et al. [16], a cholinergic agonist injected retrogradely into the coronary sinus or administered systemically did not modify the incidence of ventricular tachycardia in dogs. The study by Inagaki et al. [17] stressed the importance of bradycardia in the antiarrhythmic action of vagal stimulation. A vagal nerve stimulation technique via an intravascular approach in dogs was used. They reported a reduction in spontaneous ventricular arrhythmia incidents after acute myocardial ischemia. However, that protective effect disappeared when the atrium was stimulated at a fixed frequency of 170 bpm. Limitations of the study There were three major limitations in this study. First, the appropriateness of the present experimental model could be debated. It was chosen to approximate human clinical conditions. Compared to a mouse or rat, pig physiology is closer to human physiology. For example, pigs resemble humans in HR (100 to 150 bpm at rest in pigs and man vs. 500 bpm in mouse) and coronary anatomy (epicardial-like in pigs and man vs. endocardial-like in rats) [18]. In animals with developed collateral vessels, mean blood flow can be maintained in the ischemic zone. Dogs maintain an equivalent of 15% of flow observed before coronary occlusion. This value is 6% in rats, but in pigs it is less than 1% [18]. Moreover, the use of an animal model made it possible to take the complexity of the autonomic nervous system into account [19]. The second limitation was that there was no measurement of the link between HR and coronary arterial vasomotion. The vasodilatation of vagal arteries could explain the vagal antiarrhythmic effect. It has been shown that vagal action in the presence of muscarinic and beta-adrenergic blockade significantly reduced the resistance of coronary arteries, due to facilitation of the release of vasoactive intestinal peptide [20]. The third limitation was that the time to the appearance of VF after coronary occlusion was not the best criterion for cardiac electrical instability. However, this measurement was considered to be closer to criterion used in human clinical scenarios rather than artificially obtained criteria, such as the fibrillation threshold.

CONCLUSIONS: This study showed that, when HR was maintained at a constant rate with atrial electrical stimulation in pigs, vagal stimulation did not modify the time to appearance of VF. The negative correlation between HR and the time to appearance of VF suggests that HR played a determining role in cardiac electrical stability after arterial occlusion. These results reinforce the need to prescribe bradycardia-inducing medications in the acute phase of myocardial infarction. Finally, these findings call

for future studies on mechanisms that underlie antiarrhythmic actions of medicinal substances. Moreover, non-pharmacological approaches for vagal stimulation are rapidly developing, and validation of these approaches should include anti-arrhythmic measurements.

Table 1

	Mean HR 3 min before VF ±SD (beats/min)	Mean TaVF ±SD (s)
Group 1 VS (n=6)	110 ±17	664 ±484
Group 1 w/o VS (n=6)	132 ±14	586 ±375
Group 1 total (n=12)	121 ±19	625 ±415
Group 2 VS (n=10)	192 ±4	91 ±20
Group 2 w/o VS (n=10)	190	103 ±39
Group 2 total (n=20)	191 ±3	98 ±31



II. Matériels et Méthodes :

1. Banque d'échantillons biologiques liée aux maladies rares du trouble du rythme cardiaque

L'objectif principal de cette collection d'échantillons liée aux maladies rares du trouble du rythme cardiaque est de créer une ressource d'échantillons variés. Ces échantillons seront caractérisés à l'aide des données cliniques des patients et par le diagnostic génétique et virologique. Ces données seront régulièrement mises à jour afin d'obtenir les échantillons les plus pertinents possibles et permettre ainsi de faciliter l'accès aux chercheurs à des prélèvements de qualité pour la recherche biomédicale.

La collection sera composée aussi bien d'échantillons représentatifs d'une pathologie que de témoins (obtenu à partir de sujet n'ayant aucun problème cardiaque). Ils seront représentatifs de la population car ils proviendront de sujets féminins et masculins et couvriront trois différentes tranches d'âge (18, 35 et 70 ans).

1.1. Description du projet et résultats attendus

1.1.1. Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation de la collection seront basés sur :

- La disponibilité de l'information génétique et clinique en lien avec l'échantillon et par conséquent avec le patient
- La qualité du prélèvement de l'échantillon ainsi que la qualité de préservation de l'échantillon obtenu
- La pertinence biologique des échantillons
- La représentation équilibrée des différentes maladies rares du trouble du rythme cardiaque

1.1.2. Sujets inclus

La participation à la collection d'échantillons biologiques sera proposée :

1/ aux patients hospitalisés pour une transplantation cardiaque au sein du pôle médico-chirurgical de transplantation cardiaque adulte à l'Hôpital cardiologique Louis Pradel.

2/ aux patients hospitalisés dans le service rythmologie du Pr P. Chevalier à l'Hôpital Cardiologique Louis Pradel.

3/ à la famille ou aux proches de personnes décédées ayant fait l'objet d'une autopsie médico-légale. Les prélèvements obtenus suite à une autopsie médico-légale ordonnée par le Parquet feront partie de la collection d'échantillons biologiques. Dans ce cadre, l'autorité judiciaire, en la personne du Procureur de la République ou le Juge d'Instruction, a été informée du protocole, de ses objectifs et de ses modalités par le Directeur de l'Institut de médecine légale (Pr L. Fanton) et a donné son accord pour sa réalisation. De plus, chaque inclusion, et donc la réalisation des prélèvements qui y sont inhérents, sera notifiée dans le rapport médico-légal transmis à l'autorité judiciaire par l'institut médico-légal en réponse à la réquisition. Une

vérification auprès du registre national des refus de don d'organes et la signature du consentement éclairé par la famille ou les proches du défunt sera nécessaire avant chaque inclusion.

1.1.3. Critères d'inclusion

- Age > 18 ans
- Patient atteint de CMH, CMD, DVDA, syndrome du QT long, syndrome de Brugada, TVPC, BAV ou Laminopathie.
- Patient sans pathologie cardiaque
- Patient dont l'identité est définie et dont les informations médicales sont accessibles.
- Signature du consentement par le patient, membre de la famille ou proches du patient ou représentant légal.
- Patient dont le décès est survenu 36h avant la réalisation de l'autopsie médico-légale.

1.1.4. Critères d'exclusion

- Age <18 ans
- Délai post mortem >36 heures
- Tout patient ayant exprimé de son vivant un refus de prélèvement d'organe. La recherche de l'opposition du sujet s'appuie sur une double modalité :

→ Le registre national automatisé sera systématiquement consulté dès la possibilité de l'inclusion d'un patient.

→ Avant la réalisation de l'autopsie médico-légale, une lettre d'information sera transmise à la famille du défunt par l'Institut de Médecine Légale afin de l'informer des objectifs du protocole, de la nature des prélèvements réalisés et des modalités de conservation des prélèvements.

A travers ces modalités, tous les patients répondant aux critères suivants seront exclus du protocole :

- Patient majeur responsable :

Inscrit sur le registre national automatisé de refus de prélèvement d'organe OU dont la famille a notifié par écrit le refus de prélèvement via le formulaire spécifique associé à la lettre d'information transmise par l'Institut de Médecine Légale OU dont la famille n'a pu être contactée avant la réalisation de l'autopsie médico-légale.

- Patient majeur incapable :

Inscrit sur le registre national automatisé de refus de prélèvement d'organe pour lequel l'autorisation écrite du responsable légal de l'inclusion dans le protocole n'a pu être obtenue

- Opposition de la famille à la conservation des prélèvements
- Concernant les analyses génétiques
- Absence de consentement de la famille à la réalisation des analyses génétiques

1.1.5. Objectif principal

- Créer une ressource d'échantillons biologiques variés et caractérisés pour la recherche biomédicale afin de faciliter et d'organiser l'accès des chercheurs aux échantillons biologiques

1.1.6. Objectifs secondaires

- Comprendre les mécanismes de pathologies rares liées à des troubles du rythme cardiaque
- Favoriser la recherche translationnelle en accélérant les transferts des connaissances fondamentales vers leurs applications cliniques et industrielles
- Développer des outils de diagnostic, d'étude des mécanismes pathophysiologiques et d'identification de nouvelles médications.

1.2. Méthodologie

1.2.1. Modalités d'information des patients

Le patient sera reçu par le médecin qui sera en charge de l'opération et par l'attachée de recherche clinique en charge de la gestion de la collection du service de rythmologie afin de lui expliquer les intérêts scientifiques de la collection, les modalités de prélèvement mais aussi le lieu de conservation, les utilisations ultérieures ainsi que pour l'informer de la possibilité à tout moment d'opposition à l'utilisation ou conservation des prélèvements. Pour cela, il lui sera remis une notice d'information concernant cette collection (annexe1). Le patient concerné par une greffe cardiaque sera vu lors d'une consultation, en prévision de la greffe, soit lors de son hospitalisation pour l'intervention afin de lui proposer d'inclure ses échantillons dans la collection d'échantillon. Un délai suffisant sera laissé au patient afin que celui-ci prenne une décision mûrement réfléchie et qu'il ait été possible de répondre à l'ensemble de ses questions.

Les prélèvements n'auront lieu qu'en présence du consentement signé par les deux parties (médecin et patient) attestant l'autorisation de prélèvement ainsi que l'autorisation de stockage et l'utilisation de ces échantillons (annexe1).

1.2.2. Modalités d'information de la famille

Comme évoqué au paragraphe - **Les critères d'exclusion**- la recherche de l'opposition du sujet de son vivant à des prélèvements de tissus post-mortem impliquera le recueil de la non-opposition de la famille du sujet à la réalisation des prélèvements associés au protocole, à leur conservation et à leur analyse. Le contact avec la famille, dont la transmission de la notice d'information hors analyses génétiques (annexe2), sera réalisé par l'Institut de Médecine Légale en association aux démarches réalisées de manière systématique auprès de la famille dans le cadre de la procédure médico-légale. Il précédera la réalisation de l'autopsie.

Dans le cadre de la procédure médico-légale, l'Institut de Médecine Légale est amené à reprendre contact avec la famille du défunt afin de lui transmettre les conclusions de l'autopsie quant à la cause du décès. Lors

de ce second contact avec la famille du sujet, l'Institut de Médecine Légale procédera au recueil du consentement pour 1/ la réalisation d'analyses génétiques spécifiques aux gènes impliqués dans les maladies rares du trouble du rythme cardiaque définies dans le paragraphe – **Critères d'inclusion** – ainsi que 2/ l'autorisation de stockage et l'utilisation des prélèvements à des fins scientifiques.

Dans l'optique de la réalisation des analyses génétiques, du stockage et de l'utilisation des prélèvements, une notice d'information spécifique sera transmise à cette occasion à la famille des sujets en provenance de l'Institut de Médecine Légale (annexes 2 et 3). En cas d'identification d'une pathologie cardiaque chez un sujet, une consultation par le généticien et/ou le conseiller en génétique du Centre National de Référence des Troubles du Rythme Cardiaque d'Origine Héritaire de l'Hôpital cardiologique Louis Pradel à Bron sera systématiquement proposée aux collatéraux.

Il est important de noter que cette procédure en deux temps a pour objectif de transmettre l'ensemble des informations concernant le protocole aux familles des sujets tout en intégrant la situation spécifique de la réalisation d'une autopsie médico-légale imposée par une mort soudaine inattendue. Plus particulièrement, il serait apparu difficile d'apporter une information complète et détaillée concernant les analyses génétiques dans la période précédant l'autopsie médico-légale. En effet, il faut tenir compte de la souffrance psychologique dans laquelle se trouvent souvent les familles venant d'être informées du décès et de la prescription par l'autorité judiciaire d'une autopsie. En outre, la réalisation des analyses génétiques à la recherche d'une pathologie cardiaque étant dictée par les résultats définitifs de l'autopsie, l'information complète de la famille concernant leur réalisation ne pouvait s'envisager avant sa réalisation.

1.2.3. Réalisation des autopsies médico-légales

Les autopsies seront réalisées à l'Institut de Médecine Légale de Lyon selon les recommandations de la circulaire européenne n° R (99) 3 relative à l'harmonisation des règles en matière d'autopsie médico-légale.

Elles comporteront au minimum les investigations complémentaires habituelles suivantes sous réserves de réquisitions complémentaires de l'autorité judiciaire.

- Des examens anatomopathologiques
- → Le bloc cœur poumon sera examiné à l'état frais par un anatomo-pathologiste. Des prélèvements des différents organes seront réalisés et fixés dans du formol 10% pour un examen histopathologique classique, éventuellement complété par des colorations spéciales. Ces examens seront réalisés à l'Institut Universitaire de Médecine Légale de Lyon.
- Des analyses toxicologiques

→ Selon le protocole de la Société Française de Toxicologie Analytique, des prélèvements d'humeur vitrée, de sang périphérique (veine fémorale), de sang cardiaque, de contenu gastrique, de bile, d'urine et de cheveux seront réalisés. Les prélèvements d'urine feront l'objet de tests de dépistages immunologiques.

Au cours de l'autopsie, deux prélèvements de peau et de muscle seront réalisés au niveau du tiers supérieur de la face interne du bras à l'aide d'un trépan ou « punch ».

Immédiatement après les prélèvements, une partie des fragments biopsiques sera placée dans un tube ou poudrier stérile et congelée (tissus cardiaques et une partie du tissu musculaire) pour être acheminée à Cardiobiotec (voir ci-dessous la section **-conservation des prélèvements-**). L'autre partie des prélèvements (biopsie de peau et tissu musculaire) sera mise en tube stérile avec du sérum physiologique puis transportée à température ambiante dans des conditions assurant la protection contre les chocs mécaniques et thermiques jusqu'au Centre de Biotechnologie Cellulaire CBC. Des lignées de fibroblastes et de myoblastes seront cultivées sur support plastique spécial pour culture cellulaire, en incubateurs à CO₂, en milieux spécifiques, à partir des prélèvements.

1.2.4. Réalisation des explantations cardiaques

Lors de l'explantation cardiaque, une biopsie de peau sera effectuée au niveau de la zone d'intervention ainsi qu'un prélèvement sanguin à partir du cathéter fixé sur le patient pour la greffe cardiaque.

Après explantation du cœur, celui-ci est transmis au service d'anatomopathologie des Hospices Civils de Lyon afin d'être examiné. L'examen anatomopathologique du cœur du receveur est effectué afin de confirmer la nature de la cardiopathie initiale et éventuellement de diagnostiquer d'autres lésions.

Il s'effectue selon un protocole classique : pesée du cœur, examen des valves (compliance), examen des coronaires. Les cavités cardiaques droites puis gauches sont ouvertes afin de procéder à leurs examens (dilatation des cavités, épaisseur des parois cardiaques)

Des prélèvements systématiques sont effectués sur les parois antérieures et postérieures ventriculaires droites et gauches. D'autres prélèvements supplémentaires seront effectués. Une fois cet examen fait, les prélèvements seront collectés et transférés directement aux centres d'hébergement Cardiobiotec et au Centre de Biotechnologie Cellulaire CBC.

1.2.5. Conservation des prélèvements

Une partie des prélèvements, incluant les prélèvements musculaires et de peau, sera cryoconservée à f -80°C au sein de Cardiobiotec tandis que l'autre partie sera mise en culture et entretenue par le CBC. Le CBC et Cardiobiotec sont des biothèques certifiées AFNOR en NF S96-900 membre du Centre de Ressources Biologiques des Hospices Civils de Lyon. Les informations concernant l'activité de collection du CBC et de Cardiobiotec sont accessibles sur le site du CHU de Lyon section CRB (http://www.chulyon.fr/internet/chu/directions_centrales_instances/delegation_recherche/crb/sommaire_crb.htm). Les activités de préparation et de conservation de ces collections à des fins de recherche ont fait l'objet d'une déclaration au CPP Sud-Est IV, à l'Agence Régionale d'Hospitalisation et au Ministère de la Recherche (enregistrée sous le numéro DC-2008-72). L'activité de cession de matériel biologique est autorisée par le Ministère de la Recherche n° AC- 2008-73.

Les prélèvements sanguins et une partie des prélèvements musculaires serviront à établir un diagnostic génétique et/ou viral permettant de caractériser les échantillons. Ils permettront notamment pour la famille du défunt ou du patient d'appréhender un dépistage si le diagnostic génétique s'avère positif. Une consultation de dépistage génétique sera alors proposée aux apparentés.

1.2.6. Recueil des données

L'ensemble des échantillons sera caractérisé par les données cliniques des patients et les résultats de l'analyse génétique. Ces données seront recueillies dans un registre propre aux HCL et strictement privé et confidentiel.

1.2.7. Confidentialité des données

L'ensemble des données recueillies sera traité de façon anonyme en étant couvert par le secret médical. Les informations recueillies ainsi que les échantillons seront anonymisés par attribution d'un numéro patient et de ses initiales (comportant un identifiant familial et un identifiant individuel).

Les données seront informatisées.

Le stockage des échantillons sanguins au Centre de Ressources Biologiques sera réalisé selon les exigences de la CNIL avec codage de chaque individu. Les fichiers ne seront pas accessibles par des utilisateurs non référencés.

Les informations issues de l'étude génétique seront gérées selon les recommandations de l'avis n°25 du 24 juin 1991 du Comité Consultatif National d'Ethique.

1.2.8. Perspectives : Analyse transcriptomique, analyse génétique.

L'ADN qui sera extrait des échantillons collectés permettra de réaliser des analyses génétiques. Ainsi, pour chaque ADN, un panel de 95 gènes impliqués dans la survenue de mort subite pourra être analysé afin d'identifier un gène en cause. Cette identification permettra d'une part d'expliquer la survenue de la mort subite et d'autre part de mettre en place un dépistage génétique chez les apparentés afin de prévenir toute nouvelle mort subite au sein de la famille.

Les tissus cardiaques conservés à -80°C pourront être utilisés pour réaliser des analyses transcriptomiques. Ainsi, l'ARN sera extrait des prélèvements et ensuite analysés. Les profils d'expression de l'ensemble des gènes seront étudiés afin de mettre en évidence des sous-expressions et surexpression d'un certain nombre de gènes. Ces données pourront permettre de mieux comprendre les voies biologiques qui ont été perturbées avant de parvenir à la mort subite. Par ailleurs, les prélèvements étagés (ventricule gauche antérieur, ventricule gauche postérieur, ventricule droit antérieur, ventricule droit postérieur) pourraient permettre de décrire une différence dans l'atteinte de ces différentes zones du coeur.

2. Recherche de marqueurs moléculaires de la mort subite à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (Etude MAP-IDM)

2.1. OBJECTIF

L'objectif de cette étude est d'identifier des éléments prédisposant à la fibrillation ventriculaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et démontrer que la fibrillation ventriculaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde obéit à un déterminisme polygénique. La constitution d'une collection d'échantillons biologiques (DNAtèque) à partir d'échantillons sanguins prélevés chez les patients avec infarctus du myocarde aigu avec ou sans fibrillation ventriculaire servait de base à une étude cas-témoin pour la recherche d'haplotypes ou de gènes nouveaux marqueurs du risque de mort subite d'origine ischémique.

2.2. Hypothèses de travail et Perspectives

La fibrillation ventriculaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde obéit à un déterminisme polygénique. La conjugaison d'un fond génétique favorable et de l'ischémie est la cause des arythmies ventriculaires compliquant l'infarctus du myocarde. Une comparaison clinico-biologique entre patients avec et ceux sans fibrillation ventriculaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde permettra l'identification des marqueurs de risque de mort subite sachant que la présence de polymorphisme(s) sur certains gènes pourra être liée à la présence ou non de fibrillation ventriculaire chez les patients ayant fait un infarctus du myocarde.

2.3. PLAN EXPERIMENTAL

2.3.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude comparative cas-témoin, entre les patients avec et sans fibrillation ventriculaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. La constitution de la collection d'échantillons biologiques (DNAtèque) à partir d'échantillons sanguins prélevés chez les patients avec infarctus du myocarde aigu avec ou sans fibrillation ventriculaire a servi de base à l'étude cas-témoin pour la recherche d'haplotypes ou de gènes nouveaux marqueurs du risque de mort subite d'origine ischémique.

2.3.2. Effectif

Groupe 1 : 500 patients présentant un infarctus du myocarde et ayant fait **un arrêt cardiaque** par fibrillation ventriculaire terminé par choc électrique externe dans les 24 heures après l'infarctus du myocarde.

Groupe 2 : 500 patients présentant un infarctus du myocarde **sans** fibrillation ventriculaire primaire.

Les patients de groupes 1 et 2 seront appariés selon l'âge, le sexe et le centre investigateur.

2.4. Description des étapes de l'étude / Méthode

L'étude s'est déroulée en deux étapes. Chacune des étapes a été conduite conformément au protocole :

Dans un premier temps

1) Constitution d'une cohorte de patients avec et sans fibrillation ventriculaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde associée à une collection d'échantillons biologiques et de renseignements cliniques et paracliniques. Etablissement chez ces patients d'une carte phénotypique clinique précise.

Dans un second temps

À l'aide d'une étude comparative, identification des variants génétiques qui peuvent rendre compte du terrain constitutionnel propice au développement des arythmies à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Nous avons choisi une approche dite de "gène candidat positionnel" pour identifier les variants génétiques de prédisposition à la FV. Les gènes ADRB2 et GJA1 ont été sélectionnés pour cette partie de l'étude car nous nous intéressons à une approche du système nerveux autonome et à la conductivité intercellulaire. Le gène GJA1 code pour la connexine 43, protéine de jonction la plus fréquente au niveau des ventricules cardiaques.

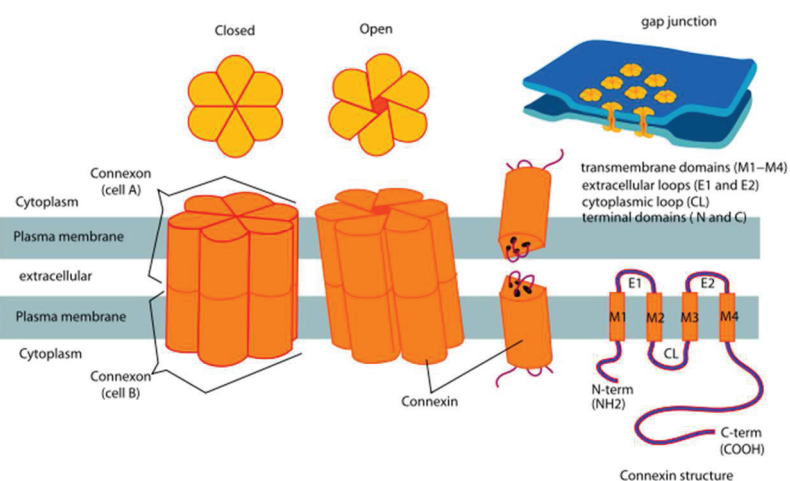


Figure 24 : Schéma d'une jonction gap. Le principal élément, le connexon, est composé de connexines

Le gène GJA1 est composé de 2 exons séparés par un intron de 11kb. Le premier exon de 191pb n'est pas traduit ; nous séquencerons donc seulement le second exon de composé de :

- 16 pb de 5'UTR
- 1 149 pb de région codante
- 1 732 pb de 3'UTR ; 2 sites polyA (aux nt 1759-1764 et 3062-3067)

A partir de la séquence des gènes candidats, des amorces permettant leur amplification ont été définies :

Amorces utilisées :

	Primer anti-sens (5'-3')	Primer sens (5'-3')
Région 1	CTCTTCCCTTAACCGG	GATCTTTTCTCGTTGGC
Région 2	GGCCTAGAAAGCTTACCTT	TTCCTCTCTGCCCCAC

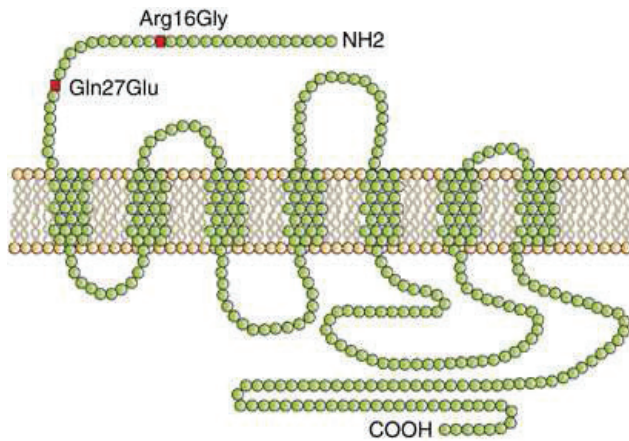
Conditions de la PCR :

94°C – 1 min (phase de dénaturation)

60°C – 1 min (phase d'appariement)

72°C – 1 min (phase d'élongation)

Nous nous intéressons également seulement au polymorphisme Gln27Glu du gène ADRB2 (rs1042714) (fig 26); De précédentes études ont montré que ce variant était associé à la mort subite et aux arythmies ventriculaires dans un contexte d'insuffisance cardiaque. Nous étudierons si ce même polymorphisme est associé à la fibrillation ventriculaire dans un contexte d'infarctus du myocarde.



(Figure issue de Tse et al, *The Pharmacogenomics Journal*, 2011)

Figure 25: polymorphisme Gln27Glu du gène ADRB2.

Un fragment de 660pb est amplifié avec les amorces :

Amorces ADRB2-(Forward) : GCTGAATGAGGCTTCCA

Amorces ADRB2-(Reverse) : TAGCAGTTGATGGCTTCC

En suivant le programme PCR suivant :

95°C → 5min	}	x35cycles
94°C → 30s		
55°C → 30s		
72°C → 1min		
72°C → 10min		

Le séquençage des fragments amplifiés a permis d'identifier des allèles. La diversité allélique des gènes candidats a été déterminée par séquençage sur une partie de cette collection et/ou sur l'ensemble de la collection.

2.5. PATIENTS DE L'ETUDE

Les patients ont été inclus dans 43 centres hospitaliers ou cliniques français, belge ou suisse. Chaque centre devait inclure et suivre les patients conformément aux indications décrites dans ce protocole.

2.5.1. Critères d'inclusion

Tous les patients arrivés en service de soins intensifs, quelque soit leur état médical, pouvaient être inclus s'ils présentaient les critères suivants :

- Age \geq 18 ans.
- Patient hospitalisé arrivant en service de soins intensifs pour infarctus du myocarde :
 - **Groupe 1** : patient avec **arrêt cardiaque** par fibrillation ventriculaire terminé par choc électrique externe survenu dans les 24 heures après un infarctus du myocarde.
 - **Groupe 2** : patient avec infarctus du myocarde **sans** fibrillation ventriculaire primaire.

NB : L'infarctus du myocarde est défini par une douleur thoracique de plus de 30 minutes associée à une onde Q dans au moins deux dérivations contiguës et avec élévation de la troponine de plus de $1\mu\text{g/l}$. L'infarctus du myocarde a été caractérisé par une occlusion totale de l'artère coronaire et un sus-décalage du segment ST de plus de 1mm en 2 dérivations contiguës.

- Signature du consentement éclairé après information
 - par le patient ressuscité,
 - ou par un parent, une personne de confiance ou un proche du patient majeur non en état d'exprimer son consentement, (articles L 1111-6, L 1122-1-2 II, 7° alinéa du Code de la Santé Publique),

Etant donné le faible nombre de patients ressuscités suite à un infarctus du myocarde avec fibrillation ventriculaire et donc la difficulté de recrutement des patients inclus dans le groupe 1 (cas), nous avons envisagé d'inclure les patients hors d'état d'exprimer leur consentement. Nous avons pu ainsi atteindre nos objectifs. Il est clair que les risques et contraintes liés à cette étude étaient minimes. En outre, la recherche de marqueurs moléculaires à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde pouvait apporter un réel bénéfice en terme de prévention à l'ensemble des patients étant susceptibles de déclencher une mort subite et en particulier les apparentés des patients venant de subir un infarctus du myocarde.

- Affiliation à un régime de sécurité sociale.

2.5.2. Critères de non inclusion

- Absence de consentement éclairé après information
 - du patient ressuscité,
 - ou du parent, de la personne de confiance ou du proche du patient majeur non en état d'exprimer son consentement, (articles L 1111-6, L 1122-1-2 II, 7° alinéa du Code de la Santé Publique),
- Antécédent de cardiopathie connu incluant syndrome coronarien aigu (suivant le dossier médical).

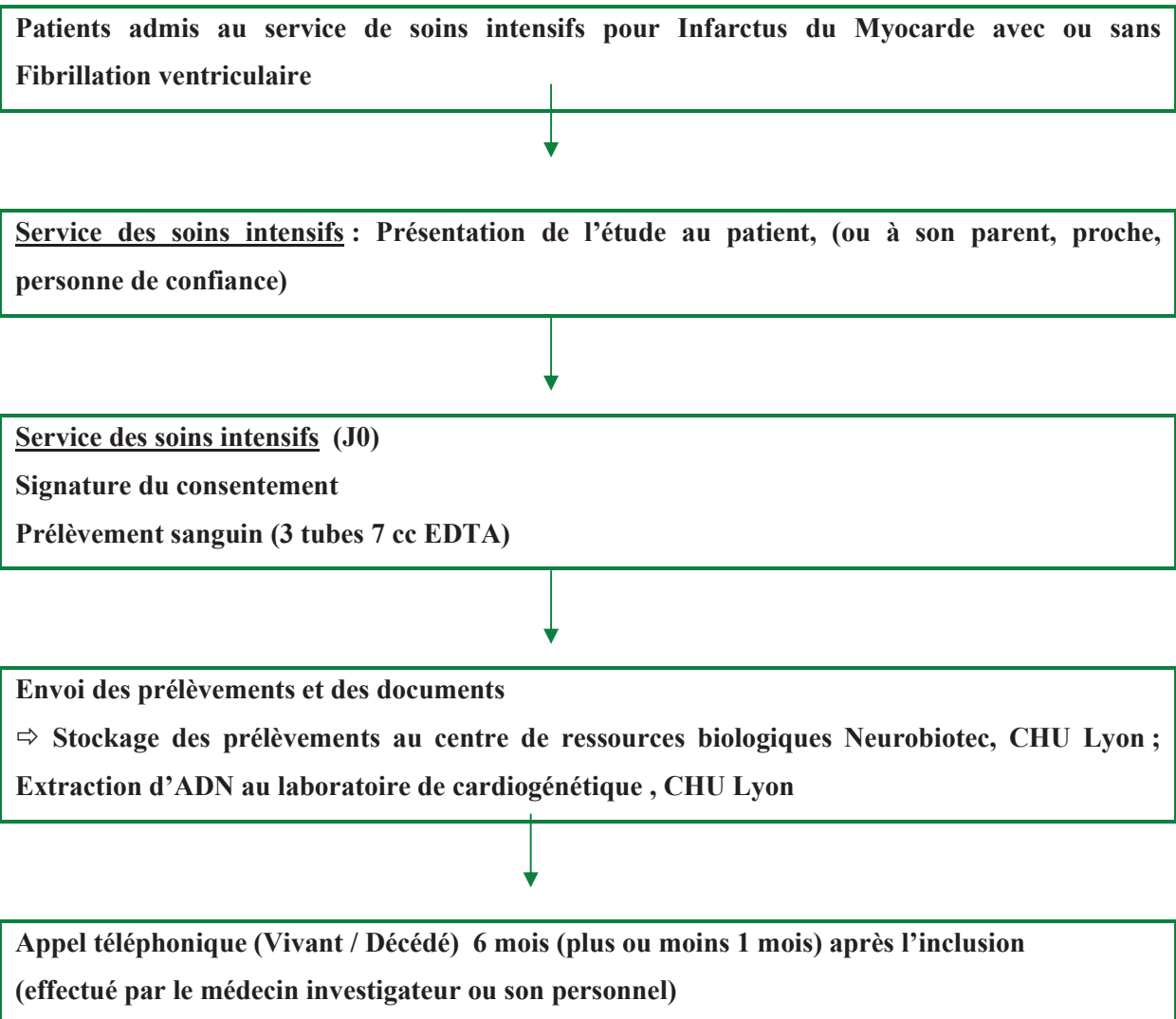
2.5.3. Médication

La médication correspondait à la prise en charge habituelle.

2.5.4. Participation simultanée à une autre recherche

Etant donné le caractère non médicamenteux de l'étude, aucune restriction de participation à d'autres recherches n'a été envisagée.

DEROULEMENT DE L'ETUDE :



2.6. Visite d'inclusion

Les médecins investigateurs présentaient l'étude aux patients répondant aux critères d'inclusion ou à leurs parents, personne de confiance ou proche. L'étude a été proposée après l'infarctus lorsque le patient était encore en Unité de Soins Intensifs.

Un consentement éclairé de participation à l'étude (incluant l'accord du patient pour examen des caractéristiques génétiques à des fins de recherche médicale) était demandé au patient resuscité. Le consentement a été recueilli après un délai de réflexion.

Pour les patients hors d'état d'exprimer leur consentement, ce consentement était recherché auprès du parent, de la personne de confiance ou du proche du patient. Lorsque son état médical le permettait, il a été demandé directement au patient son consentement pour la poursuite de sa participation à l'étude.

Après l'accord du patient, du parent, de la personne de confiance ou du proche du patient, une prise de sang a été immédiatement réalisée.

La participation du patient durait le temps du questionnaire sur son dossier médical et du prélèvement sanguin. Aucun examen ne lui a été effectué ultérieurement.

2.7. Investigations cliniques

Lors de chaque inclusion de patient, un interrogatoire a été réalisé au cours duquel les données concernant les antécédents cardiovasculaires personnels, les antécédents familiaux de mort subite, les traitements en cours, les facteurs de risque cardiovasculaires et les derniers déplacements du patient étaient recueillies et inscrites dans le cahier d'observation (cf paragraphe 8.1). Cet interrogatoire a été mené par le médecin en charge du patient dans le service des soins intensifs.

Pour un patient hors d'état d'exprimer son consentement, cette information a été recherchée auprès du proche ou parent du patient.

2.8. Investigations para-cliniques et biologiques

Les données concernant la topographie de l'infarctus, l'artère responsable, la valeur de la FEVG et l'ECG à l'admission ont été recueillies par le médecin en charge du patient. Il s'agissait d'investigations réalisées dans le cadre de la prise en charge habituelle des patients.

2.8.1. Prélèvement sanguin

Pour chaque patient ayant accepté de participer à l'étude, une prise de sang (3 tubes de 7 cc sur EDTA) a été réalisée pour extraction d'ADN pour l'analyse génétique.

Pour les patients en état d'urgence, le prélèvement sanguin a été réalisé dans un contexte d'urgence, chez un patient ayant eu ou en état d'arrêt cardio-circulatoire. Cette recherche ne modifie pas la prise en charge thérapeutique des patients.

La collection d'ADN envisagée dans ce projet a permis d'obtenir un ensemble d'échantillons correctement annoté, parfaitement uniformisé, dont la traçabilité était assurée. La gestion et l'envoi des prélèvements sanguins ont été assurés par le centre de coordination de l'étude.

2.8.2. Stockage des prélèvements

Les prélèvements sanguins ont été envoyés et stockés au Centre de Ressources Biologiques Neurobiotec du Centre de biologie et de pathologie Est, qui assurait la réception, la centralisation des échantillons. L'extraction d'ADN était effectuée par le laboratoire de cardiogénétique du centre de biologie et de pathologie Est. .

Un numéro d'anonymat a été attribué au patient dès son inclusion dans l'étude. Ce numéro a été reporté sur les tubes.

2.8.3. Traitement des échantillons :

Extraction et conservation de l'ADN : Sous un poste de sécurité microbiologique, le sang d'un même patient (3 tubes) était transféré dans deux tubes de polypropylène de 50 ml de type Falcon®. Ces tubes comportaient uniquement le numéro et les identifiants du patient. L'emplacement dans le congélateur a été enregistré dans le système de gestion. Les congélateurs disposaient d'un système d'enregistrement des températures. Toute panne de congélateur a été détectable. Toutes les données de la bibliothèque ont été confidentielles et protégées par l'anonymisation des données.

2.8.4. Exploration génétique

L'approche retenue a été celle d'une recherche et d'une analyse de variants moléculaires dans un panel de gènes candidats: *ADRB2* et *GJAI*.

2.9. GESTION DES DONNEES

2.9.1. Cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole étaient fournies et une explication a été donnée pour chaque donnée manquante.

Les données à reporter dans le cahier d'observation étaient les suivantes :

- Date de l'infarctus du myocarde,
- Présence ou non de fibrillation ventriculaire. Si FV, délai de survenue,
- Traitement habituel à visée cardiovasculaire,
- Pathologies cardiovasculaires associées,
- Antécédents familiaux de mort subite,
- Facteurs de risque cardiovasculaire (Obésité, diabète, tabac, HTA, hypercholestérolémie),
- Topographie de l'infarctus du myocarde,
- Artère coupable,
- Valeur de la FEVG,
- Photocopie de l'ECG d'admission.

Ce cahier de recueil de données a été imprimé en tripliqué. Un exemplaire a été envoyé au centre de traitement des données Clininfo par l'attaché de recherche clinique de coordination et un autre a été centralisé chez l'investigateur coordonnateur. Le troisième a été conservé par l'investigateur du centre concerné.

2.9.2. Documents source

Les documents sources sont les documents originaux, les données et les dossiers à partir desquels les données concernant le patient ont été reportées dans le cahier de recueil des données. Ceux-ci incluaient, entre autres, les rapports de résultats d'examens, les notes médicales.

2.9.3 Archivage

Un exemplaire du cahier de recueil des données a été conservé par l'investigateur pour ses propres dossiers. L'investigateur gardait toutes les observations ainsi que le consentement signé par le patient pendant 15 ans.

2.9.4. Gestion informatique des données

Les données de l'étude ont été informatisées de façon codée et conformément à la loi informatique et liberté. La gestion informatique des données a été assurée par la société Clininfo S.A. basée à la faculté RTH Laënnec, 7 rue Guillaume Paradin, 69372 Lyon cedex 08.

2.9.5. Gestion des prélèvements

Les échantillons d'ADN n'ont pas été détruits après la phase d'analyse. En effet, d'autres gènes impliqués dans la mort subite à la phase aiguë de l'infarctus peuvent être analysés et permettre de compléter les résultats obtenus. Le patient aura donné son consentement pour que nous conservions son ADN afin de le réutiliser ultérieurement.

3. ASPECTS STATISTIQUES :

3.1. Justification du nombre de sujets nécessaires

A partir d'études épidémiologiques et génétiques (127, 128), et après discussion entre les généticiens (Pr Cambien, Paris ; Pr Jean-Jacques Shut, Nantes), il avait été convenu d'inclure 1000 patients ayant fait un infarctus du myocarde, dont 500 patients avec fibrillation ventriculaire et 500 patients sans fibrillation ventriculaire.

IV- Résultats

1- Polymorphisme Gln27Glu du gène ADRB2 et la mort subite à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde

1.1- Population étudiée

Entre 2008 et 2013, 602 patients hospitalisés pour un infarctus aigu du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDMST+) ont été inclus. Les cas inclus 327 patients qui ont connu une FV primaire et 275 contrôles avec STEMI, mais pas de FV primaire. Les données cliniques (Tableau 2 et 3) révèlent que les cas et les témoins ne différaient pas en ce qui concerne l'âge, le sex-ratio, l'état de fumeur et l'IMC. La prévalence des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque n'était pas plus élevée dans les cas (11 vs 16%, $p = 0,07$). Concernant les caractéristiques de l'infarctus du myocarde, la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était significativement plus (aussi) faible dans les cas ($45,8 \pm 11,8$ vs $52,7 \pm 10,3\%$, $p < 0,001$) que la valeur pic de la troponine ($59,9 \pm 106,0$ vs $77,4 \pm 83,3 \mu\text{g} / \text{ml}$, $p = 0,02$). L'infarctus antérieur était plus fréquent chez les cas que chez les témoins (65 vs 43%, $p < 0,001$). La prévalence de la maladie d'un seul vaisseau ne différait pas entre les cas et les témoins (93 vs 94%, $p = 0,8$) (Tableau 2). Il n'y avait pas de différences dans les caractéristiques de base par génotype. Dans la cohorte totale, la variante Gln27Glu est dans l'équilibre de Hardy Weinberg (234 Gln / Gln, 288 Gln / Glu, 79 Glu / Glu).

Tableau 2: Caractéristiques de la population

	Contrôles (N=275)	Cas (N=327)	Valeur p
Âge à l'infarctus (yo), m ± SD	55.4±11.5	56.7±12.0	NS
Sexe masculin, n (%)	225 (82)	262 (82)	NS
IMC, (kg / m ²), m ± SD	26.6±4.1	26.1±1.2	NS
Fumeur, n (%)	161 (59)	181 (57)	NS
Antécédents familiaux de mort subite, n (%)	44 (16)	34 (11)	NS

Tableau 3: Caractéristiques de l'infarctus du myocarde (NS : non significatif)

	Contrôles (N=275)	Cas (N=327)	Valeur p
Pic de troponine (µg / ml), m ± SD	77.4±83.3	59.9±106.0	0.02
Maladie coronarienne			
Atteinte monotronculaire, n (%)	248 (94)	296 (93)	0.8
Atteinte bitronculaire, n (%)	12 (5)	18 (6)	
Atteinte tritronculaire, n (%)	5 (2)	6 (2)	
Localisation de l'infarctus			
Topographie antérieure, n (%)	108 (43)	195 (65)	<0.001
Topographie inférieure, n (%)	144 (57)	107 (35)	
FEVG (%), m ± SD	52.7±10.3	45.8±11.8	<0.001

1.2- Association du génotype avec l'apparition de la FV

Il n'y avait pas de différence significative dans la distribution des 3 génotypes entre les cas et les témoins (Tableau 4), indiquant qu'aucun des trois polymorphismes ADRB2 n'était associé à un risque accru d'apparition de FV.

Tableau 4: Répartition du génotype entre les cas et les contrôles (NS : non significatif)

	ADRB2 Gln/Gln	ADRB2 Gln/Glu	ADRB2 Glu/Glu	Valeur p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Cas (n=327)	131 (40%)	155 (47%)	31 (9%)	NS
Contrôles (n=275)	103 (37%)	134 (49%)	38 (14%)	

1.3- Délai d'apparition de la FV

Le délai d'apparition de la fibrillation ventriculaire dans les cas porteurs du génotype Gln / Glu était plus court ($89,9 \pm 110,9$ min) que celui des génotypes Gln / Gln ($135,1 \pm 213,9$ min, $p = 0,04$) ou du génotype Glu / Glu ($163,3 \pm 288,8$ min, $p = 0,01$). (Figure 1). Les cas Gln / Glu étaient plus susceptibles d'avoir une FV dans les 60 minutes après la douleur thoracique (OR = .1.7 [1.02-20.72], $p = 0.04$).

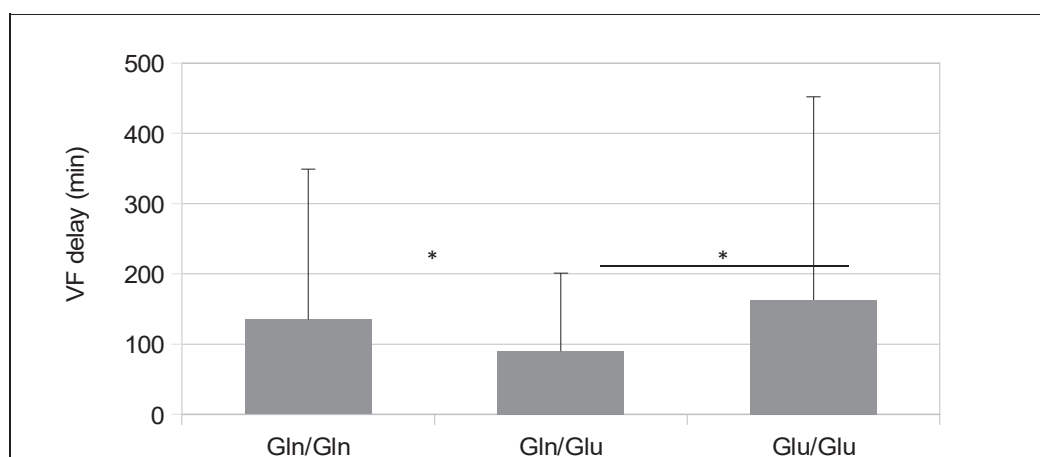


Figure 26: Retard entre la douleur thoracique et le début de FV pour les 3 génotypes. (*: $p < 0,05$)

1.4- Interaction entre l'apparition de la FV et d'autres paramètres

Le retard du début de FV était plus court dans les cas subissant un infarctus du myocarde antérieur que ceux subissant un infarctus inférieur ($98,3 \pm 163,6$ min contre $139,9 \pm 196,2$ min, $p = 0,04$). Le délai avant l'apparition de la FV était plus court dans les cas de maladie à trois vaisseaux que dans les cas de maladie mono tronculaire, mais les résultats n'étaient pas significatifs ($69 \pm 74,5$ min contre $117,7 \pm 184,4$ min, $p = 0,3$).

1.5- Mortalité globale

La mortalité à six mois était significativement plus élevée dans les cas que dans les témoins ($n = 14$ (6,4%) dans les cas contre 0 (0,0%) témoins). Dans les cas, 11 sont décédés pendant l'hospitalisation, parmi eux huit patients sont morts d'anoxie cérébrale, un patient est mort d'un thrombus ventriculaire et un est mort d'un accident vasculaire cérébral et un patient est décédé d'une pneumonie nosocomiale. Un patient est décédé 3 mois plus tard d'un cancer de la gorge. Chez 2 patients, la cause de la mort n'a pas été rapportée.

2- Variants GJA1 et mort subite à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde

Le gène GJA1 a été analysé chez 393 cas et 442 témoins. Les données cliniques de ces 2 groupes de patients sont répertoriées dans le tableau 5.

	Témoin	Cas	P-value
N=	442	393	
Âge à l'infarctus (années)	57,5~12,2	56,7~11,9	
Homme Femme	362/79	320/69	
IMC	26,6~4,1	26,1~4,2	
Fumeur (Oui / Non)	245/193	219/166	
Antécédents familiaux de mort subite (O / N)	56/380	39/345	
Pic de troponine ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	84,6~95,6	67,8~178,3	
Monotronculaire	405	354	p<0,001
Bitronculaire	19	24	
Tritronculaire	5	8	
IVA	206	245	
CD	159	98	
CX	86	69	
Tronc commun	4	8	
Autre	2	1	p<0,001
Topographie antérieure	188	236	
Topographie inférieure	220	126	
Autre topographie	23	20	
FV après angio		0	
FV après fibrino		27	
délai de l'apparition de la FV après une douleur thoracique (min)		117,0~187,1	
FEVG (%)	51,8~10,7	46,1~11,8	<0,001
Survie à 6 mois (O / N)	349/3	298/22	<0,001

Tableau 5 : données cliniques des patients

Le séquençage de l'exon 2 du gène GJA1 a révélé une même fréquence de variants GJA1 chez les cas et les témoins (15%). Les variants identifiés ont été soumis aux bases de données génétique (GnomAD, dbSNP) et aux logiciels de prédiction (Mutation Taster, Polyphen-2, Shift , ClinVar) afin de déterminer la pathogénicité ou non de ces variants. Ainsi, L'ensemble des variants retrouvés dans le groupe des témoins se révèle bénins ou probablement bénins. En revanche, dans le groupe des cas, trois variants de signification inconnue ont été mis en évidence (tableau 6) ; aucun de ces 3 variants n'a été décrit dans la littérature.

La suite des investigations nécessiterait des études fonctionnelles (zebrafish, exploration cellulaire, ...) afin de préciser l'effet de chacune de ces variations.

Niveau nucléotidique	Niveau protéique	RS	Fréquence GnomAD	Mutation taster	PolypHen2	Sift	ClinVar
c.981C>G	(p.I327M)	-	1.10-5	Disease causing (0,998)	Benign	Tolerated	-
c.706G>A	p.V236I	rs148384161	1.10-4	Disease causing (0,923)	Benign	Tolerated	-
c.743A>G	p.H284R	-	-	Polymorphism (0,543)	Benign	Tolerated	-

V- Discussion

1-Approche génétique de la mort subite à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde

Des études menées indépendamment les unes des autres et en employant des méthodologies et des définitions différentes ont recherché les influences potentiellement exercées sur le risque de MS par les polymorphismes des gènes jouant des rôles essentiels dans la propagation des influx électriques, la conduction cardiaque, l'activation sympathique, la thrombose, l'athérogenèse et le système rénine-angiotensine-aldostérone.(132,133–139). Dans ces travaux, la prévalence des variants alléliques a été d'au moins 5 % et a souvent atteint 50 à 60 % de la population témoin. Cela autorise à considérer que ces variants ne doivent que modestement influencer sur le risque de MS dans la mesure où un variant particulièrement dangereux est appelé à évoluer au cours du temps en une mutation rare dans le patrimoine génétique humain. Dans leur immense majorité, les liens rapportés n'ont pas été confirmés par des études ultérieures. Parmi les gènes candidats explorés, les variants qui codent pour les polymorphismes affectant les acides aminés des récepteurs β 2-adrénergiques (Gln27Glu dans β 2AR) chez les Blancs(136), (138) et de la sous-unité α du canal sodique cardiaque Nav1.5 (Y1102A dans *SCN5A*) chez les Noirs américains (134,135,140) ont été identifiés comme impliqués dans la MS ou les événements arythmiques dans au moins deux études ; toutefois, les résultats n'ont pas toujours été concordants (137).

Dans la présente étude, le polymorphisme Gln27Glu n'était pas associé à un risque accru de FV primaire au cours de l'IDM avec sus-décalage du segment ST. Cependant, le variant Gln27Glu a été associé à un début précoce de FV. Les cas Gln / Glu ont connu une FV primaire significativement plus précoce.

Mécanisme du polymorphisme sur la fonction cellulaire :

Le récepteur bêta-2 adrénergique (ADRB2) est un récepteur lié à la membrane qui déclenche la synthèse de l'AMPc intracellulaire via la protéine G, lorsqu'il est stimulé par le ligand catécholamine. Le gène codant pour B2AR est- situé sur le chromosome 5q. Un polymorphisme commun du récepteur b-adrénergique humain causé par mutation faux-sens est la substitution de Gly à Glu dans l'acide aminé 27. (141) Dans les récepteurs mutés, la transmission du signal via la protéine Gs n'est pas modifiée. Cependant, cette mutation modifie la sous-régulation de l'expression du récepteur par l'agoniste en diminuant la dégradation du récepteur pendant la stimulation agoniste. Cela pourrait soutenir une augmentation de la réponse cardiaque à la stimulation adrénergique dans les récepteurs Glu27. Parce que l'équilibre du système parasympathique et sympathique est un facteur de genèse des arythmies ventriculaires, ce polymorphisme est censé avoir un impact sur le risque individuel de mort cardiaque subite.

Effet du polymorphisme de ADRB2 sur le début de la FV:

Dans notre étude, les porteurs de Gln27 ne présentaient aucun risque plus élevé d'apparition de FV. Cependant, le délai d'apparition de la FV était significativement plus court chez les hétérozygotes. Ces résultats sont incompatibles avec ceux de Sotoodehnia et al. publiés en 2006 (142). Dans cette étude de cohorte, Gln 27 homozygote a été trouvé à un risque plus élevé de FV, mais pas hétérozygote. Ces résultats

ont été confirmés dans la partie contrôle de cas de l'étude. Dans cette étude, cependant, la mort subite cardiaque a été définie sur les circonstances de la mort. Dans leur méta-analyse, Gavin et al., a trouvé les Gln 27 homozygotes pour avoir un risque plus élevé de mort subite cardiaque (143). Nos résultats sont en accord avec ceux de Tseng et al. qui n'a trouvé aucune association entre le polymorphisme *ADRB2* et le risque de mort subite cardiaque (144). Dans cette étude de cas-témoins, la mort subite cardiaque était définie comme un arrêt cardiaque avec documentation VT ou FV soutenue, mais seulement 29% de la mort subite d'origine cardiaque est survenue dans le contexte d'une ischémie myocardique aiguë. Les patients ont été recrutés en soins intensifs, exclus de la mort extrahospitalière. Dans la présente étude, l'incidence des FV primaires ont des effets sur l'ensemble de la mortalité hospitalière. Les patients ayant subi une FV primaire sont plus souvent décédés de complications anoxiques. Cependant, la mortalité hors de l'hôpital n'a pas été affectée par l'apparition de la FV primaire comme indiqué précédemment (145, 146).

Limitation et force de l'étude

C'est la première étude à étudier l'impact du polymorphisme *ADRB2* Gln27Glu sur la FVP. Aucun des patients recrutés n'avait d'antécédents de maladie cardiaque connue. Nous pourrions analyser l'apparition de la FV dans le cadre d'une ischémie aiguë et laisser des arythmies liées à la cicatrice du myocarde sur une maladie cardiaque chronique. L'infarctus du myocarde était strictement défini sur les données biologiques et angiographiques de l'ECG. Le FVP a été évalué sur des enregistrements ECG. Par conséquent, nous avons une définition claire et fiable du phénotype des cas. La limite de cette étude est le dépistage à l'hôpital du patient. La mort hors de l'hôpital pendant ou avant les premiers soins n'a pas été incluse. Un biais de sélection pourrait manquer un groupe de patients à risque plus élevé, ceux qui avaient le plus court délai de FV et sont décédés avant le diagnostic ou les premiers soins. Une autre limitation est le génotypage du polymorphisme Gln27Glu seul et non l'étude des haplotypes. Cependant, Tseng et Sotoodhenia ont exploré des haplotypes impliquant Gln27Glu et Gly16Arg et ont montré que la combinaison de polymorphisme n'a pas influencé les résultats du polymorphisme de Gln27Glu seul.

Perspectives cliniques

Nos résultats suggèrent que les porteurs de Gln27 pourraient présenter un risque plus élevé de MSc, étant donné que l'apparition précoce d'une FV pourrait minimiser leurs chances de réanimation. Cette compréhension du déterminisme génétique de la FV primaire permet une meilleure connaissance des mécanismes de la mort subite et l'identification de nouveaux marqueurs de risque de MSc à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

Dans l'étude MAP-IDM, 3 variants de signification inconnue ont été mis en évidence dans le gène *GJA1* seulement dans le groupe des patients ayant présenté une fibrillation ventriculaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. La connexine 43 est une protéine clé dans la maintenance de la synchronisation des contractions ventriculaires. Les gaps junctions permettent également le passage de petites molécules telles que les ions, acide aminés, petits peptides, seconds messagers, et métabolites.

Les connexines possèdent 4 domaines membranaires, deux domaines extracellulaires conservés impliqués dans la liaison avec une connexine d'une cellule adjacente, et trois domaines cytoplasmiques correspondant à la région N-terminale, à une boucle entre les domaines 2 et 3 et à la région C-terminale (173).

Au cours de la formation du canal, six connexines s'oligomérisent en un hemi-canal (ou connexon), puis le connexon se dirige au niveau de la membrane plasmique. La liaison de deux hemi-canaux forment la gap jonction finale. La régulation et le turnover de ces gap jonctions est important pour le contrôle des communications entre cellules. Ces jonctions sont hautement régulées en réponse à divers stimuli dont les changements de voltage, de pH et la phosphorylation des connexines (174).

Plusieurs études récentes ont mis en évidence des mutations dans le gène GJA1 chez des patients ayant présenté des troubles rythmiques. Des mutations dans le gène GJA1 ont été décrites dans la fibrillation atriale (175), mais également dans la survenue de mort subite (176, 177). Des modèles de souris présentant une délétion du gène GJA1 ont montré des anomalies cardiaques structurales et une mort subite (178, 179).

La présence de mutations sur le gene GJA1 semble rendre non fonctionnelle la jonction. Des études d'immunomarquage et de test fonctionnel permettraient de mieux appréhender le potentiel effet pathogène de ces variants. Les variants identifiés sont tous localisés dans le dernier domaine cytoplasmique C-terminal de la protéine, près de nombreux sites de phosphorylation (fig.27). C'est notamment le cas pour la variation p.H284R qui se situe à deux acides aminés du site de phosphorylation Ser282 par la MAP kinase, ainsi que la variation I327M qui se situe entre les sites de phosphorylation Ser325 et Ser328 par la caséine kinase (CK1). La connexine 43 ne possède pas de résidus serine dans la boucle intracellulaire et aucune étude n'a montré d'activité de phosphorylation dans la région N-terminale.

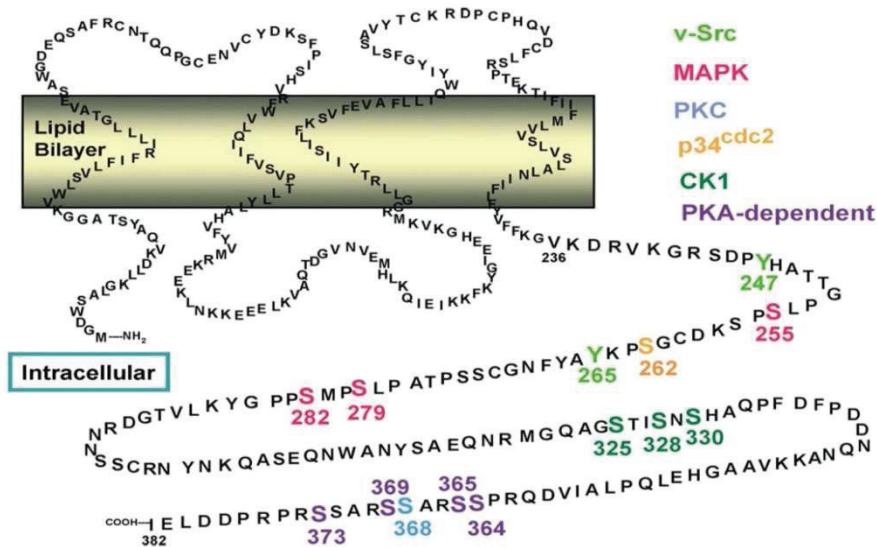


Fig 27: sites de phosphorylation de la connexine 43 (174).

2. Aspects juridiques des tests génétiques post-mortem en Europe

Les progrès récents dans les domaines de la pathologie et génétique moléculaire permettent désormais de tester d'analyser du grand nombre de gènes. En 2007 Borry et al. (157) a résumé les aspects juridiques et éthiques de tests et de conseil génétiques dans différents pays européens. À l'heure actuelle, il n'y a pas de lignes directrices pour les tests génétiques en cas de mort cardiaque soudaine dans la pratique médico-légale en Europe ou en Suisse. Récemment une enquête internationale a démontré que la pratique de l'autopsie varie considérablement entre les pays et que le test génétique post-mortem est effectué uniquement dans quelques centres universitaires. Les répondants ont affirmé qu'il est très difficile d'établir un lien entre l'autopsie d'une victime de mort subite et l'évaluation cardiologique des membres de leur famille. Les raisons de cette

difficulté sont nombreuses, mais largement liées aux complexités juridiques et éthiques des tests génétiques post-mortem.

Au cours de la dernière décennie, les tests génétiques, ciblant pour la plupart les canalopathies et les cardiomyopathies ont été réalisées dans le but d'améliorer les connaissances fondamentales et d'établir des corrélations génotype-phénotype. Il y a eu un bon aperçu du diagnostic, du pronostic, et des implications thérapeutiques de test génétique.

Malheureusement, le lien entre l'enquête post-mortem sur une victime de MSc et l'investigation clinique des membres survivants de la famille est difficile à établir dans la plupart des pays. Cette difficulté peut résulter de restrictions légales, telles que le manque de consentement de la victime ou des apparentés les plus proches, ou de l'impossibilité de contacter les familles. D'un point de vue éthique, les membres de la famille des victimes d'une MSc devraient avoir accès aux résultats de l'autopsie et des tests génétiques. La majorité des maladies cardiaques génétiques montrent un héritage autosomique dominant avec une hétérogénéité clinique marquée, ce qui signifie que la probabilité d'avoir d'autres membres de la famille touchés est élevée, mais la variabilité dans la présentation des phénotypes est haute. L'hétérogénéité clinique peut rendre l'obtention d'un diagnostic clinique plus difficile.

3- Consentement à la recherche sur les tissus

L'utilisation de tissus biologiques humains pour la recherche est un sujet controversé, en particulier si des échantillons de tissus ont initialement pris et stocké pour d'autres raisons, par exemples cliniques (158). Les collections de matériel biologique obtenu à des fins cliniques ou de recherche souvent sont appelé les «biobanques» (158). De telles collections sont trouvées principalement dans les institutions de pathologie, mais existent également dans la plupart des hôpitaux universitaires ainsi que dans des établissements privés.

Les biobanques de population sont établies dans divers pays (159-161). Afin de clarifier les questions controversées éthiques et juridiques, plusieurs pays y compris le Royaume-Uni (162) le Suède et l'Estonie ont adopté des lois d'utilisation de biobanques pour la recherche (163), mais de nombreux pays ne l'ont pas. Certains pays, par exemple la Suisse, ont de projets de loi (164). Dans plusieurs pays, dont la France, le Canada et des États-Unis, les comités consultatifs nationaux de bioéthique ont publié des rapports et des recommandations (165-167).

Le Conseil de l'Europe a affirmé à plusieurs reprises que si le matériel biologique est obtenu pour la recherche, le consentement ou l'autorisation d'obtenir ce type de matériel devrait être autant spécifique que possible en ce qui concerne les utilisations de recherche prévues » (168, 169). Les biobanques sont particulièrement touchées par la question de consentir à des utilisations secondaires. Les collections de tissus établies par des pathologistes travaillant dans un contexte clinique et / ou médico-légal, et les biobanques obtenues principalement pour un type défini de la recherche sont des exemples pertinents concernant les déclarations sur les utilisations secondaires. Tous ces différents types de collections de tissus pourraient être utiles pour la recherche future, y compris les types de recherche qui étaient inconnus au moment où le matériel a été recueilli.

VI- Conclusion

Indépendant de sa cause, la mort d'un jeune individu est tragique pour ceux qui restent. Quand la mort est soudaine et inexpliquée, le chagrin est beaucoup plus inconsolable. Le rôle de tous les médecins impliqués devrait être révisé afin de permettre de prévenir plus rapidement et plus facilement d'autres décès parmi les membres de la famille survivante, et pour l'intérêt de la santé publique.

Plusieurs études ont montré que la présence d'antécédents familiaux de la mort subite augmente le risque de survenue d'un arrêt cardiaque pendant un IDM aigu, ce qui suggère une part de génétique. En général, la manifestation de la FV au cours de l'IDM aigu devrait être considérée comme l'interaction de plusieurs facteurs génétiques et non génétiques. Développer une compréhension des contributions génétiques à la FV pendant un IDM aigu peut soutenir la gestion en cours, y compris la stratification des risques dans la population, améliorant ainsi notre capacité à prédire et à prévenir les événements. (126)

L'identification des facteurs de susceptibilité génétique va fournir un aperçu plus profond des mécanismes et pourra permettre d'identifier de meilleures cibles pour la prévention et le développement des nouvelles thérapies. Une étude complète récente a mis en évidence que le score de risque génétique peut être utilisé pour prédire le risque de la MSc. [149] Cette étude a montré qu'un score formé des variantes les plus significatives de risque génétique commun pour la MAC sont associées significativement avec l'apparition de la MSc hors de l'hôpital liés à MAC. [149] De plus, au cours des dernières années, l'intérêt a été axé sur l'épigénétique et l'importance des altérations épigénétiques qui sont des changements héréditaires dans l'expression du gène ou de phénotype qui n'implique pas de changement dans la séquence d'ADN [150-152]. Il y a de plus en plus de preuves que les facteurs d'épigénétique peuvent modifier les variations génétiques. Dans l'avenir, les recherches devront plus intégrer la part d'épigénétique pour une meilleure compréhension de la complexité de ce phénotype, et construire un pont entre les gènes et les facteurs de risque. Les progrès dans ces deux domaines, la génétique et le champ épigénétique, auront un impact important sur notre compréhension de ce phénotype unique. (126)

La FV et MSc causée par l'IDM demeure un important problème de santé publique. Malgré d'énormes recherches sur la stratification des risques pour prédire la FV et MSc, c'est toujours un grand défi pour les médecins de prédire le risque, en particulier dans la population générale [153, 154, 147, 148]. Pour comprendre la complexité de ce phénotype, nous avons besoin d'une compréhension solide et complète des facteurs de risque génétiques, épigénétiques et cliniques de la FV dans le cadre d'IDM aigu (Figure 28). L'identification des facteurs génétiques prédisposant à la FV pendant l'ischémie est importante pour permettre un plus grand nombre de tests génétiques pouvant contribuer à une meilleure stratification des risques. (126)

La fibrillation ventriculaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde obéit à un déterminisme polygénique. La conjugaison d'un fond génétique favorable et de l'ischémie est la cause des arythmies ventriculaires compliquant l'infarctus du myocarde.

Une comparaison clinico-biologique entre patients avec et ceux sans fibrillation ventriculaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde permet l'identification des marqueurs de risque de mort subite sachant que la

présence de polymorphisme(s) sur certains gènes pourra être liée à la présence ou non de fibrillation ventriculaire chez les patients ayant fait un infarctus du myocarde.

Dans notre étude la variante Gln27Glu n'est pas associée à la fonction VF primaire. Cependant, le polymorphisme Gln27Glu semble prédisposer les patients à l'apparition rapide de la FV dans le cadre d'une ischémie cardiaque. Cela pourrait surexposer les cas hétérozygotes au risque de MSc en minimisant leurs chances de réanimation.

En dépit des progrès de la réanimation cardiopulmonaire et les soins post-réanimation, les résultats après un arrêt cardiaque demeurent médiocres. La grande majorité des crises cardiaques soudaines se produisent dans la communauté et 90% à 95% de ces personnes ne survivent pas, même lorsqu'elles sont traitées par du personnel médical d'urgence (155). La survie dépend de la rapidité de l'intervention (par exemple défibrillation en FV) ainsi que sur l'arythmie de présentation. La survie documentée des patients atteints de FV est de 25% alors que si une activité électrique sans pouls (PEA) se présente comme le rythme initial, la survie est seulement aux alentours de 2% (156). Au moins 50% des cas de MSc se produisent chez des sujets sans maladies coronariennes préalablement identifiés ou parmi des sous-groupes de patients considérés comme présentant un risque faible de MSc (11). Donc le défi persistant a été de mieux identifier ces individus avant l'événement de MSc dévastateur.

La difficulté à identifier un diagnostic souligne l'importance de la collaboration interdisciplinaire entre médecins légistes, généticiens et cardiologues. Le dépistage clinique des membres de la famille est le plus efficace s'il existe des mutations en test génétique post-mortem qui sont retrouvées chez le défunt. À notre avis, le conseil et le dépistage clinique des survivants des membres de la famille doivent être exécutés dans tous les cas de MSc, parce que l'histoire clinique et l'examen des parents peuvent révéler le diagnostic d'une canalopathie ou d'une cardiomyopathie.

Les directives internationales concernant des tests génétiques post-mortem et la transmission des résultats aux membres de la famille devraient être proposées pour les cas de MSc. Le traitement approprié nécessite une approche multidisciplinaire en collaboration, y compris le généraliste qui certifie la mort, le pathologiste (médico-légal) faisant l'autopsie, le généticien clinique et le cardiologue qui évaluera le risque de la mort subite pour les membres de la famille.

References:

- 1- Samaan, A., 1935. The antagonistic cardiac nerves and heart rate. *J. Physiol.* 83 (3), 332–340.
- 2- Levy, M.N., Zieske, H., 1969. Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission. *J. Appl. Physiol.* 27 (4), 465–470.
- 3- Levy, M.N., et al., 1966. Sympathetic and parasympathetic interactions upon the left ventricle of the dog. *Circ. Res.* 19, 5–10.b
- 4- Brack, K.E., Coote, J.H., Ng, G.A., 2010. Vagus nerve stimulation inhibits the increase in Ca²⁺ transient and left ventricular force caused by sympathetic nerve stimulation but has no direct effects alone – epicardial Ca²⁺ fluorescence studies using fura- 2AM in the isolated innervated beating rab. *Exp. Physiol.* 95 (1), 80–92.
- 5- Kolman, B.S., Verrier, R.L., Lown, B., 1975. The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle: role of sympathetic-parasympathetic interactions. *Circulation* 52 (4), 578–585.
- 6- Rabinowitz, S.H., Verrier, R.L., Lown, B., 1976. Muscarinic effects of vagosympathetic trunk stimulation on the repetitive extrasystole (RE) threshold. *Circulation* 53 (4),n 622–627.
- 7- Yoon, M.S., et al., 1977. Effects of vagal stimulation, atropine, and propranolol on fibrillation threshold of normal and ischemic ventricles. *Am. Heart J.* 93 (1), 60–65.
- 8- Muscholl, E., 1980. Peripheral muscarinic control of norepinephrine release in the cardiovascular system. *Am. J. Physiol.* 239 (6), H713–H720.
- 9- Potter, E.K., Ulman, L.G., 1994. Neuropeptides in sympathetic nerves affect vagal regulation of the heart. *News Physiol. Sci.* 9, 174–177.
- 10- Herring, N., et al., 2008. Neuropeptide Y reduces acetylcholine release and vagal bradycardia via a Y₂ receptor-mediated, protein kinase C-dependent pathway. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 44 (3), 477–485.
- 11- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC, Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force, European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines, European Heart Rhythm Association & Heart Rhythm Society. (2006) ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society.
- 12- Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP, Albert CM, Anderson ME, Bonow RO, Buxton AE, Chen PS, Estes M, Jouven X, Kwong R, Lathrop DA, Mascette AM, Nerbonne JM, O'Rourke B, Page RL, Roden DM, Rosenbaum DS, Sotoodehnia N, Trayanova NA & Zheng ZJ. (2010) Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation* 122(22): 2335–2348.
- 13- Deo R & Albert CM. (2012) Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation* 125(4): 620–637.
- 14- Bayes et Luna et al., 1989. Ambulatory sudden cardiac death. Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989;117: 151-159
- 15- Adabag AS, Luepker RV, Roger VL, Gersh BJ. Sudden cardiac death: epidemiologic and risk factors. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:216–225.
- 16- Estes NA, 3rd. (2011) Predicting and preventing sudden cardiac death. *Circulation* 124(5): 651–656
- 17- Zheng Z-J, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden Cardiac Death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation.* 2001;104(18):2158-63.
- 18- Chugh SS, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Reinier K, Mariani R, Gunson K & Jui J. (2009b) Women have a lower prevalence of structural heart disease as a precursor to sudden cardiac arrest: The Ore-SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study). *J Am Coll Cardiol* 54(22): 2006–2011.
- 19- Myerburg RJ & Junttila MJ. (2012) Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation* 125(8): 1043–1052.

- 20- Napolitano C, Bloise R, Monteforte N & Priori SG. (2012) Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies: long QT, Brugada, short QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation* 125(16): 2027–2034.
- 21- Cupples LA, Gagnon DR & Kannel WB. (1992) Long- and short-term risk of sudden coronary death. *Circulation* 85(1 Suppl): I11–8.
- 22- Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR & Saxon LA. (1993) Sudden death prevention in patients with advanced ventricular dysfunction. *Circulation* 88(6): 2953–2961.
- 23- Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, Maron BJ, Page RL, Passman RS, Siscovick D, Siscovick D, Stevenson WG, Zipes DP, American Heart Association, American College of Cardiology Foundation & Heart Rhythm Society. (2008) American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 118(14): 1497–1518.
- 24- Villuendas R & Kadish AH. (2008) Cardiac magnetic resonance for risk stratification: the sudden death risk portrayed. *Prog Cardiovasc Dis* 51(2): 128–134. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH & Mensah GA. (2001) Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 104(18): 2158–2163.
- 25- Stein KM. (2008) Noninvasive risk stratification for sudden death: signal-averaged electrocardiography, nonsustained ventricular tachycardia, heart rate variability, baroreflex sensitivity, and QRS duration. *Prog Cardiovasc Dis* 51(2): 106–117.
- 26- Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Smith SC, Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices), American Association for Thoracic Surgery & Society of Thoracic Surgeons. (2008) ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 117(21): e350–408.*
- 27- Cerrone M, Priori SG. Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. *Eur Heart J*. 2011;32:2109–2118.
- 28- Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study I. *Circulation*. 1999;99:1978–1983.
- 29- Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, Austin MA, Psaty BM, Lemaitre RN, Arbogast P, Raghunathan TE, Cobb LA. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation*. 1998;97:155–160.
- 30- Dekker LR, Bezzina CR, Henriques JP, Tanck MW, Koch KT, Alings MW, Arnold AE, de Boer MJ, Gorgels AP, Michels HR, Verkerk A, Verheugt FW, Zijlstra F, Wilde AA. Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a casecontrol study in acute myocardial infarction patients. *Circulation*. 2006;114:1140–1145.
- 31- Kaikkonen KS, Kortelainen ML, Linna E, Huikuri HV. Family history and the risk of sudden cardiac death as a manifestation of an acute coronary event. *Circulation*. 2006;114:1462–1467.
- 32- Newton-Cheh C, Larson MG, Corey DC, Benjamin EJ, Herbert AG, Levy D, D’Agostino RB, O’Donnell CJ. QT interval is a heritable quantitative trait with evidence of linkage to chromosome 3 in a genome-wide linkage analysis: the Framingham Heart Study. *Heart Rhythm*. 2005;2:277–284.
- 33- Chan PS, Birkmeyer JD, Krumholz HM, Spertus JA, Nallamothu BK. Racial and gender trends in the use of implantable cardioverterdefibrillators among Medicare beneficiaries between 1997 and 2003. *Congest Heart Fail*. 2009;15:51–57.
- 34- Teodorescu C, Reinier K, Dervan C, Uy-Evanado A, Samara M, Mariani R, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Factors associated with pulseless electric activity versus ventricular fibrillation: the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation*. 2010;122:2116–2122.

35. Chan PS, Nichol G, Krumholz HM, Spertus JA, Jones PG, Peterson ED, Rathore SS, Nallamothu BK. Racial differences in survival after in-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2009;302:1195–1201
- 36- Martin LJ, Comuzzie AG, Sonnenberg GE, Myklebust J, James R, Marks J, Blangero J, Kissebah AH. Major quantitative trait locus for resting heart rate maps to a region on chromosome 4. *Hypertension*. 2004;43:1146–1151.
- 37- Manfredini R, Portaluppi F, Grandi E, Fersini C, Gallerani M. Out-of hospital sudden death referring to an emergency department. *J Clin Epidemiol*. 1996;49:865–868.
- 38- G. André Ng*, 2016. Neuro-cardiac interaction in malignant ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 199 (2016) 66–79
- 39- Shen, M.J., Zipes, D.P., 2014. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ. Res.* 114 (6), 1004–1021.
- 40- Oppenheimer, S., 2006. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance. *Clin. Auton. Res.* 16 (1), 6–11.
- 41- Taggart, P., et al., 2011. Anger, emotion, and arrhythmias: from brain to heart. *Front. Physiol.* 2, 67.
- 42- Willich, S.N., et al., 1987. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am. J. Cardiol.* 60 (10), 801–806.
- 43- Nolan, J., et al., 1998. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure - results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-Heart). *Circulation* 98 (15), 1510–1516.
- 44- La Rovere, M.T., et al., 1998. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 351, 478–484.
- 45- Schwartz, P.J., 1998. The autonomic nervous system and sudden death. *Eur. Heart J.* 19, F72–F80.
- 46- Verrier, R.L., Thompson, P.L., Lown, B., 1974. Ventricular vulnerability during sympathetic stimulation: role of heart rate and blood pressure. *Cardiovasc. Res.* 8, 602–610.
- 47- Parker, G.W., et al., 1990. Central beta-adrenergic mechanisms may modulate ischemic ventricular fibrillation in pigs. *Circ. Res.* 66, 259–270.
- 48- Einbrodt, 1859. Ueber Herzeizung und ihr Verhaeltnis zum Blutdruck. *Akad. Wiss. Sitzungsber.* 38, 345–359.
- 49- Vanoli, E., et al., 1991. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ. Res.* 68, 1471–1481.
- 50- Schwartz PJ, Zipes DP. Autonomic modulation of cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, Pa: WB Saunders. In press. (1988)
- 51- Kolman, B.S., Verrier, R.L., Lown, B., 1976. The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle: role of the sympathetic parasympathetic interactions. *Circulation* 52, 578–585.
- 52- Levy, M.N., 1997. Neural control of cardiac function. *Baillieres Clin. Neurol.* 6, 227–244.
- 53- Martins, J.B., Zipes, D.P., 1980. Effects of sympathetic and vagal nerves on recovery properties of the endocardium and epicardium of the canine left ventricle. *Circ. Res.* 46 (1), 100–110.
- 54- Volders, P.G.A., et al., 2003. Probing the contribution of IKs to canine ventricular repolarization: key role for beta-adrenergic receptor stimulation. *Circulation* 107, 2753–2760.
- 55- Dahlström, A., et al., 1965. Observations on adrenergic innervation of dog heart. *Am. J. Physiol.* 209 (4), 689–692.
- 56- Kawano, H., Okada, R., Yano, K., 2003. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart. *Heart Vessels* 18 (1), 32–39.
- 57- Ng, G.A., et al., 2009. Sympathetic nerve stimulation produces spatial heterogeneities of action potential restitution. *Heart Rhythm* 6 (5), 696–706.
- 58- Kammerling, J.J., et al., 1987. Denervation supersensitivity of refractoriness in noninfarcted areas apical to transmural myocardial infarction. *Circulation* 76 (2), 383–393.
- 59- Cao, J.M., et al., 2000. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia. *Circulation* 101 (16), 1960–1969.
- 60- Zhou, S., et al., 2004. Mechanisms of cardiac nerve sprouting after myocardial infarction in dogs. *Circ. Res.* 95 (1), 76–83.
- 61- Han, S., et al., 2012. Electroanatomic remodeling of the left stellate ganglion after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 59 (10), 954–961.

- 62- Ajjola, O.A., et al., 2015. Remodeling of stellate ganglion neurons after spatially targeted myocardial infarction: neuropeptide and morphologic changes. *Heart Rhythm* 12 (5), 1027–1035
- 63-Rajendran, P.S., et al., 2016. Myocardial infarction induces structural and functional remodeling of the intrinsic cardiac nervous system. *J. Physiol.* 2, 321–341
- 64- Weiss, J.N., et al., 2000. Ventricular fibrillation: how do we stop the waves from breaking? *Circ. Res.* 87 (1524–4571 SB - IM), 1103–1107.
- 65- Karma, A., 1993. Spiral breakup in model equations of action potential propagation in cardiac tissue. *Phys. Rev. Lett.* 71 (7), 1103–1106.
- 66- Riccio, M.L., Koller, M.L., Gilmour, R.F., 1999. Electrical restitution and spatiotemporal organization during ventricular fibrillation. *Circ. Res.* 84 (8), 955–963.
- 67- Garfinkel, A., et al., 2000. Preventing ventricular fibrillation by flattening cardiac restitution. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97 (11), 6061–6066.
- 68- Coote, J.H., 2013. Myths and realities of the cardiac vagus. *J. Physiol.* 591 (Pt 17), 4073–4085.
- 69- Brodde, O.E., et al., 2001. Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res. Cardiol.* 96 (6), n 528–538.
- 70- Scherlag, B.J., et al., 1970. Electrophysiology underlying ventricular arrhythmias due to coronary ligation. *Am. J. Physiol.* 219 (6), 1665–1671.
- 71- Goldstein, R.E., et al., 1973. Influence of atropine and of vagally mediated bradycardia on the occurrence of ventricular arrhythmias following acute coronary occlusion in closed-chest dogs. *Circulation* 47 (6), 1180–1190.
- 72- Corr, P.B., Gillis, R.A., 1974. Role of the vagus nerves in the cardiovascular changes induced by coronary occlusion. *Circulation* 49 (1), 86–97.
- 73- Zuanetti, G., et al., 1987. Protective effect of vagal stimulation on reperfusion arrhythmias in cats. *Circ. Res.* 61 (3), 429–435.
- 74- Olshansky, B., et al., 2008. Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy. *Circulation* 118 (8), 863–871.
- 75- Brack, K.E., Winter, J., Ng, G.A., 2013. Mechanisms underlying the autonomic modulation of ventricular fibrillation initiation - tentative prophylactic properties of vagus nerve stimulation on malignant arrhythmias in heart failure. *Heart Fail. Rev.* 18 (4), 389–408.
- 76- De Ferrari GM, Vanoli E, Stramba-Badiale M, et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res.* 1991; 68(5): 1471–1481, doi: 10.1161/01.res.68.5.1471, indexed in Pubmed: 2019002.
- 77- De Ferrari GM, Vanoli E, Curcuruto P, et al. Prevention of life-threatening arrhythmias by pharmacologic stimulation of the muscarinic receptors with oxotremorine. *Am Heart J.* 1992; 124(4): 883–890, doi: 10.1016/0002-8703(92)90968-2, indexed in Pubmed: 1382385.
- 78- Chevalier P, Ruffly F, Danilo P, et al. Interaction between alpha-1 adrenergic and vagal effects on cardiac rate and repolarization. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 284(3): 832–837, indexed in Pubmed: 9495840.
- 79- Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, et al. Differential acetylcholine release mechanisms in the ischemic and non-ischemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 2000; 32(3): 405–414, doi: 10.1006/jmcc.1999.1087, indexed in Pubmed: 10731440.
- 80 Aupetit JF, Frassati D, Bui-Xuan B, et al. Efficacy of a beta-adrenergic receptor antagonist, propranolol, in preventing ischaemic ventricular fibrillation: dependence on heart rate and ischaemia duration. *Cardiovasc Res.* 1998; 37(3): 646–655, doi: 10.1016/s0008-6363(97)00304-0, indexed in Pubmed: 9659448.
- 80- Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, et al. Efferent vagal nerve stimulation protects heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein. *Circulation.* 2005; 112(2): 164–170, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.525493, indexed in Pubmed: 15998674
- 81- Waheed Manati, Julien Pineau, Rosa Doñate Puertas, Elodie Morel, Timour Quadiri, Bernard Bui-Xuan, Philippe Chevalier: The antiarrhythmic effect of vagal stimulation after acute coronary occlusion: Role of the heart rate. *Cardiologie Journal*, 2017; doi :10.5603/CJ.a2017.0156, (Provisional Publication Online first).
- 82- Aupetit JF, Frassati D, Bui-Xuan B, et al. Efficacy of a beta-adrenergic receptor antagonist, propranolol, in preventing ischaemic ventricular fibrillation: dependence on heart rate and ischaemia duration. *Cardiovasc Res.* 1998; 37(3): 646–655, doi: 10.1016/s0008-6363(97)00304-0, indexed in Pubmed: 9659448.

- 83- Aupetit JF, Bui-Xuan B, Kioueh I, et al. Opposite change with ischaemia in the antifibrillatory effects of class I and class IV antiarrhythmic drugs resulting from the alteration in ion transmembrane exchanges related to depolarization. *Can J Physiol Pharmacol.* 2000; 78(3): 208–216, doi: 10.1139/y99-129, indexed in Pubmed: 10721812.
- 84- Vaillant FGP, Descotes J, Tabib A, et al. Protective effect of ivabradine against ventricular fibrillation in pigs during acute myocardial ischemia [abstract]. *Eur Heart J.* 2007: P2687. 14. Van Winkle DM, Feigl EO. Acetylcholine causes coronary vasodilation in dogs and baboons. *Circ Res.* 1989; 65(6): 1580–1593, doi: 10.1161/01.res.65.6.1580, indexed in Pubmed: 2582591.
- 82- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1992;326:242–250, 310–318.
- 83- Furukawa T, Moroe K, Mayrovitz HN, Sampsel R, Furukawa N, Myerburg RJ. Arrhythmogenic effects of graded coronary blood flow reductions superimposed on prior myocardial infarction in dogs. *Circulation.* 1991;84: 368–377.
- 84- Mehta D, Curwin J, Gomes JA, Fuster V. Sudden death in coronary artery disease: acute ischemia versus myocardial substrate. *Circulation.* 1997; 96:3215–3223.
- 85- Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2000;343:915–922.
- 86- Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, Gupta SN, Chan CW, Luu TM, Di Carli MF, Reynolds HG, Stevenson WG, Kwong RY. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation.* 2006;114:32–39.
- 87- Schmidt A, Azevedo CF, Cheng A, Gupta SN, Bluemke DA, Foo TK, Gerstenblith G, Weiss RG, Marban E, Tomaselli GF, Lima JA, Wu KC. Infarct tissue heterogeneity by magnetic resonance imaging identifies enhanced cardiac arrhythmia susceptibility in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2007;115:2006–2014.
- 88- Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, Morita T, Sanada S, Tsukamoto Y, Masuda M, Okuda K, Iwasaki Y, Yasui T, Hori M, Fukunami M. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic function: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:426–435.
- 89- Goldberg RJ, Yarzebski J, Spencer FA, Zevallos JC, Lessard D, Gore JM. Thirty-year trends (1975–2005) in the magnitude, patient characteristics, and hospital outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by ventricular fibrillation. *Am J Cardiol.* 2008;102:1595–1601.
- 90- Askari AT, Shishehbor MH, Kaminski MA, Riley MJ, Hsu A, Lincoff AM; GUSTO-V Investigators. The association between early ventricular arrhythmias, renin-angiotensin-aldosterone system antagonism, and mortality in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: insights from Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries (GUSTO) V. *Am Heart J.* 2009;158:238 – 243.
- 91- Wyse DG, Friedman PL, Brodsky MA, Beckman KJ, Carlson MD, Curtis AB, Hallstrom AP, Raitt MH, Wilkoff BL, Greene HL; AVID Investigators. Life-threatening ventricular arrhythmias due to transient or correctable causes: high risk for death in follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1718–1724
- 92- Myerburg RJ, Reddy V, Castellanos A. Indications for implantable cardioverter-defibrillators based on evidence and judgment. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:747–763.
- 93- Josephson ME. (2008b) Recurrent Ventricular Tachycardia. In: Anonymous Clinical Cardiac electrophysiology: Techniques and Interpretation. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 446–642.
- 94- Rubart M & Zipes DP. (2008) Genesis of Cardiac Arrhythmias: Electrophysiological Considerations. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL & Zipes DP (eds) Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, Pennsylvania: Saunders, Elsevier: 727–762.
- 95- Engelstein ED, Zipes DP. Sudden cardiac death. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *The Heart, Arteries and Veins.* New York, NY: McGraw-Hill; 1998:1081–1112.
- 96- Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden death. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1997:742–779.
- 97- Fei L, Baron A, Henry DP, Zipes DP. Intrapericardial delivery of L-arginine reduces the increased severity of ventricular arrhythmias in dogs with acute coronary occlusion: nitric oxide modulates sympathetic effects on ventricular electrophysiological properties. *Circulation.* 1997; 96:4044–4049.

- 98- Owens LM, Fralix TA, Murphy E, Cascio WE, Gettes LS. Correlation of ischemia-induced extracellular and intracellular ion changes to cell-to-cell electrical uncoupling in isolated blood-perfused rabbit hearts. *Circulation*. 1996;94:10–13.
- 99- Satoh T, Zipes DP. Unequal atrial stretch in dogs increases dispersion of refractoriness conducive to developing atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7:833–842.
- 100- Bezzina CR, Pazoki R, Bardai A, *et al*. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nat Genet* 2010; 42: 688–691.
- 101- Bodmer W, Bonilla C. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases. *Nat Genet* 2008; 40: 695–701.
- 102- Albert CM, MacRae CA, Chasman DI, *et al*. Common variants in cardiac ion channel genes are associated with sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 222–229.
- 103- Westaway SK, Reinier K, Huertas-Vazquez A, *et al*. Common variants in CASQ2, GPD1L, and NOS1AP are significantly associated with risk of sudden death in patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2011; 4: 397–402.
- 104- Stecker EC, Sono M, Wallace E, *et al*. Allelic variants of SCN5A and risk of sudden cardiac arrest in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2006; 3: 697–700.
- 105- Burke A, Creighton W, Mont E, *et al*. Role of SCN5A Y1102 polymorphism in sudden cardiac death in blacks. *Circulation* 2005; 112: 798–802.
- 106- Splawski I, Timothy KW, Tateyama M, *et al*. Variant of SCN5A sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia. *Science* 2002; 297: 1333–1336.
- 107- Albert CM, Nam EG, Rimm EB, *et al*. Cardiac sodium channel gene variants and sudden cardiac death in women. *Circulation* 2008; 117: 16–23.
- 108- Crotti L, Hu D, Barajas-Martinez H, *et al*. Torsades de pointes following acute myocardial infarction: evidence for a deadly link with a common genetic variant. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1104–1112.
- 109- Arking DE. A common genetic variant in the NOS1 regulator NOS1AP modulates cardiac repolarization. *Nat Genet* 2006; 38: 644–651.
- 110- Arking DE, Reinier K, Post W, *et al*. Genome-wide association study identifies GPC5 as a novel genetic locus protective against sudden cardiac arrest. *PLoS One* 2010; 5: e9879.
- 111- Aouizerat BE, Vittinghoff E, Musone SL, *et al*. GWAS for discovery and replication of genetic loci associated with sudden cardiac arrest in patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2011; 11: 29.
- 112- Arking DE, Junttila MJ, Goyette P, *et al*. Identification of a sudden cardiac death susceptibility locus at 2q24.2 through genome-wide association in European ancestry individuals. *PLoS Genet* 2011; 7: e1002158.
- 113- Eijgelsheim M. Genetic variation in NOS1AP is associated with sudden cardiac death: evidence from the Rotterdam Study. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 4213–4218.
- 114- Kao WH. Genetic variations in nitric oxide synthase 1 adaptor protein are associated with sudden cardiac death in US white community-based populations. *Circulation* 2009; 119: 940–951.
- 115- Lahtinen AM, Noseworthy PA, Havulinna AS, *et al*. Common genetic variants associated with sudden cardiac death: the FinSCDgen study. *PLoS One* 2012; 7: e41675.
- 116- Newton-Cheh C, Cook NR, VanDenburgh M, *et al*. A common variant at 9p21 is associated with sudden and arrhythmic cardiac death. *Circulation* 2009; 120: 2062–2068.
- 117- Chen J, Xie X, Zhu J, *et al*. Single-nucleotide polymorphisms in SCN5A gene in Chinese Han population and their correlation with cardiac arrhythmias. *Genet Med* 2004; 6: 159.
- 118- Son MK, Ki C-S, Park S-J, *et al*. Genetic mutation in Korean patients of sudden cardiac arrest as a surrogating marker of idiopathic ventricular arrhythmia. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 1021–1026.
- 119- Huertas-Vazquez A, Nelson CP, Guo X, *et al*. Novel loci associated with increased risk of sudden cardiac death in the context of coronary artery disease. *PLoS One* 2013; 8: e59905.
- 120- Gavin MC, Newton-Cheh C, Gaziano JM, *et al*. A common variant in the β 2-adrenergic receptor and risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 2011; 8: 704–710.
- 121- Sotoodehnia N, Siscovick DS, Vatta M, *et al*. Beta2-adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death. *Circulation* 2006; 113: 1842–1848.

- 122- Tseng ZH. Genetic association studies of sudden cardiac death/arrest: the importance of context. *Heart Rhythm* 2009; 6:1315–1317.
- 123- Tseng ZH, Aouizerat BE, Pawlikowska L, *et al.* Common beta-adrenergic receptor polymorphisms are not associated with risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2008; 5: 814–821.
- 124- Refaat MM, Aouizerat BE, Pullinger CR, *et al.* Association of CASQ2 polymorphisms with sudden cardiac arrest and heart failure in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2014; 11: 646–652.
- 125- Marcsa B, Dénes R, Vörös K, *et al.* A common polymorphism of the human cardiac sodium channel alpha subunit (SCN5A) gene is associated with sudden cardiac death in chronic ischemic heart disease. *PLoS One* 2015; 10: e0132137.
- 126- Jabbari R. Ventricular fibrillation and sudden cardiac death during myocardial infarction. *Dan Med J* 2016; 63: pii: B5246
- 127- Dekker LR, Bezzina CR, Henriques JP, Tanck MW, Koch KT, Alings MW, Arnold AE, De Boer MJ, Gorgels AP, Michels HR, Verkerk A, Verheugt FW, Zijlstra F, Wilde AA. Familial sudden death is an important risk factor for primary ventricular fibrillation: a case-control study in acute myocardial infarction patients. *Circulation*. 2006; 114 (11):1134-6.
- 128- Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting sudden death in the population : the Paris Prospective study I. *Circulation*. 1999; 99 (15) :1978-83.
- 129- Tregouet DA , Garelle V: A new JAVA implementation of THESIAS: Testing Haplotype EffectS In Association Studies. *Bioinformatics* 2007 in press
- 130- Tahri-Daizadeh N, Tregouet DA, Nicaud V, Manuel N, Cambien F, Tiret L. Automated Detection of Informative Combined Effects in Genetic Association Studies of Complex Traits *Genome Research* 2003; 15:1952-1960
- 131- Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. Vol 1 - The analysis of case-control studies.* 1980 IARC ed. Lyon
- 132- Westaway SK, Reinier K, Huertas-Vazquez A, Evano A, Teodorescu C, Navarro J, Sinner MF, Gunson K, Jui J, Spooner P, Kaab S, Chugh SS. Common variants in *CASQ2*, *GPD1L*, and *NOS1AP* are significantly associated with risk of sudden death in patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:397–402.
- 133- Albert CM, MacRae CA, Chasman DI, VanDenburgh M, Buring JE, Manson JE, Cook NR, Newton-Cheh C. Common variants in cardiac ion channel genes are associated with sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:222–229.
- 134- Burke A, Creighton W, Mont E, Li L, Hogan S, Kutys R, Fowler D, Virmani R. Role of *SCN5A* Y1102 polymorphism in sudden cardiac death in blacks. *Circulation*. 2005;112:798–802.
- 135- Splawski I, Timothy KW, Tateyama M, Clancy CE, Malhotra A, Beggs AH, Cappuccio FP, Sagnella GA, Kass RS, Keating MT. Variant of *SCN5A* sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia. *Science*. 2002;297:1333–1336.
- 136- Gavin MC, Newton-Cheh C, Gaziano JM, Cook NR, VanDenburgh M, Albert CM. A common variant in the beta2-adrenergic receptor and risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2011;8:704–710.
- 137- Tseng ZH, Aouizerat BE, Pawlikowska L, Vittinghoff E, Lin F, Whiteman D, Poon A, Herrington D, Howard TD, Varosy PD, Hulley SB, Malloy M, Kane J, Kwok PY, Olgin JE. Common beta-adrenergic receptor polymorphisms are not associated with risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*. 2008;5:814–821.
- 138- Sotoodehnia N, Siscovick DS, Vatta M, Psaty BM, Tracy RP, Towbin JA, Lemaitre RN, Rea TD, Durda JP, Chang JM, Lumley TS, Kuller LH, Burke GL, Heckbert SR. Beta2-adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death. *Circulation*. 2006;113:1842–1848.
- 139- Sotoodehnia N, Li G, Johnson CO, Lemaitre RN, Rice KM, Rea TD, Siscovick DS. Genetic variation in angiotensin-converting enzymereLATED pathways associated with sudden cardiac arrest risk. *Heart Rhythm*. 2009;6:1306–1314.
- 140- Sun AY, Koontz JI, Shah SH, Piccini JP, Nilsson KR Jr, Craig D, Haynes C, Gregory SG, Hranitzky PM, Pitt GS. The S1103Y cardiac sodium channel variant is associated with implantable cardioverterdefibrillator events in blacks with heart failure and reduced ejection fraction. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:163–168.
- 141- Green SA, Turki J, Innis M, Liggett SB. Amino-terminal polymorphisms of the human beta adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry (Mosc)*. 1994;33(32):9414-9.
- 142- Sotoodehnia N, Siscovick DS, Vatta M, Psaty BM, Tracy RP, Towbin JA, *et al.* β 2-Adrenergic Receptor Genetic Variants and Risk of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2006;113(15):1842-8.
- 143- Gavin MC, Newton-Cheh C, Gaziano JM, Cook NR, VanDenburgh M, Albert CM. A Common Variant in the Beta-2 Adrenergic Receptor and Risk of Sudden Cardiac Death. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc*. 2011;8(5):704-10.
- 144- Tseng ZH, Aouizerat BE, Pawlikowska L, Vittinghoff E, Lin F, Whiteman D, *et al.* Common β Adrenergic Receptor

- Polymorphisms Are Not Associated with Risk of Sudden Cardiac Death in Patients with Coronary Artery Disease. *Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc.* 2008;5(6):814-21.
- 145- Bougouin W, Marijon E, Puymirat E, Defaye P, Celermajer DS, Le Heuzey J-Y, et al. Incidence of sudden cardiac death after ventricular fibrillation complicating acute myocardial infarction: a 5-year cause-of-death analysis of the FAST-MI 2005 registry. *Eur Heart J.* 2014;35(2):116-22.
- 146- Volpi A, Cavalli A, Santoro L, Negri E. Incidence and prognosis of early primary ventricular fibrillation in acute myocardial infarction--results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2) database. *Am J Cardiol.* 1998;82 (3):265-71.
- 147- Goldberger JJ, Basu A, Boineau R, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: a plan for the future. *Circulation* 2014; 129: 516–526.
- 148- Myerburg RJ, Junttila MJ. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease. *Circulation* 2012; 125: 1043–1052.
- 149- Hernesniemi JA, Lyytikäinen L-P, Oksala N, et al. Predicting sudden cardiac death using common genetic risk variants for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2015; 36: 1669–1675.
- 150- Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell* 2007; 128: 635–638.
- 151- Bird A. Perceptions of epigenetics. *Nature* 2007; 447: 396–398.
- 152- Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003; 33 Suppl: 245–254
- 153- Deyell MW, Krahn AD, Goldberger JJ. Sudden cardiac death risk stratification. *Circ Res* 2015; 116: 1907–1918.
- 154- Wellens HJJ, Schwartz PJ, Lindemans FW, et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future. *Eur Heart J* 2014; 35: 1642–1651.
- 155- Nichol G, Thomas E, Callaway CW, Hedges J, Powell JL, Aufderheide TP, Rea T, Lowe R, Brown T, Dreyer J, Davis D, Idris A, Stiell I & Resuscitation Outcomes Consortium Investigators. (2008) Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 300(12): 1423–1431.
- 156- Chugh SS, Jui J, Gunson K, Stecker EC, John BT, Thompson B, Ilias N, Vickers C, Dogra V, Daya M, Kron J, Zheng ZJ, Mensah G & McAnulty J. (2004) Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol* 44(6): 1268–1275.
- 157- Borry P. Genetic testing and counselling. European Guidelines, . In: Leuven (ed). European Ethical Paper. Volume N° 3, 2007.
- 158- Riegman PH, Dinjens WN, Oosterhuis JW: Biobanking for interdisciplinary clinical research. *Pathobiology* 2007; 74: 239–244.
- 159- Schmitz G, Aslanidis C, Liebisch G, Orso E: The Danubian Biobank project. *Stud Health Technol Inform* 2008; 134: 143–159.
- 160- Fan CT, Lin JC, Lee CH: Taiwan Biobank: a project aiming to aid Taiwan's transition into a biomedical island. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 235–246.
- 161- Asslauer M, Abuja PM, Stark K, Eder J, Gottweis H, Trauner M, Samonigg H, Mischinger HJ, Schippinger W, Berghold A, Denk H, Zatloukal K: The Genome Austria Tissue Bank (GATiB). *Pathobiology* 2007; 74: 251– 258.
- 162- Clark BJ: Tissue banking in a regulated environment: does this help the patient? I. Legislation, regulation and ethics in the UK. *Pathobiology* 2007; 74: 218–222.
- 163- Gibbons SM, Helgason HH, Kaye J, Nomper A, Wendel L: Lessons from European population genetic databases: comparing the law in Estonia, Iceland, Sweden and the United Kingdom. *Eur J Health Law* 2005; 12: 103–133.
- 164- Law Project: Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH). 2006. http://www.admi.n.ch/ch/f/g/g/pc/documents/1266/HFG_f.pdf (accessed November 2007).
- 165- NBAC: Research Involving Human Biological Materials: Ethical Issues and Policy Guidance, Report and Recommendations. Rockville, National Bioethics Advisory Com - mission, 1999, vol 1.
- 166- Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé: Avis No.
- 167- problèmes éthiques posés par les collections de matériel biologique et les données d'information associées: 'biobanques' 'biothèques'. 2003: <http://www.ccne-ethique.fr/docs/fr/avis077.pdf> (accessed September 2008).
- 168- Commission de l'éthique de la science et de la technologie: Les enjeux éthiques des banques d'information génétique: pour un encadrement démocratique et responsable. 2003. <http://www.ethique.gouv.qc.ca/IMG/pdf/AvisBanquesGen.pdf> (accessed September 2008).

- 169- Council of Europe: Recommendation Rec 4 (2006) of the Committee of Ministers to member states on research on biological materials of human origin. 2006.<https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp> (accessed June 2007).
- 170- Engelstein ED, Zipes DP. Sudden cardiac death. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *The Heart, Arteries and Veins*. New York, NY: McGraw-Hill; 1998:1081–1112.
- 171- Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden death. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1997:742–779.
- 172- Muller JE, Kaufmann PG, Luepker RV, Weisfeldt ML, Deedwania PC, Willerson JT, for the Mechanisms Precipitating Acute Cardiac Events Participants. Mechanisms precipitating acute cardiac events: review and recommendations of an NHLBI workshop. *Circulation*. 1997;96: 3233–3239.
- 173- Willecke K, Eiberger J, Degen J, Eckardt D, Romualdi A, Guldenagel M, Deutsch U, Sohl G. Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome. *Biological Chemistry*. 2002;383:725–737
- 174- Lampe PD, Lau AF. The effects of connexin phosphorylation on gap junctional communication. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004 Jul;36(7):1171-86. Review.
- 175- Thibodeau IL, Xu J, Li Q, Liu G, Lam K, Veinot JP, Birnie DH, Jones DL, Krahn AD, Lemery R, Nicholson BJ, Gollob MH. Paradigm of genetic mosaicism and lone atrial fibrillation: physiological characterization of a connexin 43-deletion mutant identified from atrial tissue. *Circulation*. 2010;122:236-244.
- 176- Wu Q, Wu Y, Zhang L, Zheng J, Tang S, Cheng J. GJA1 gene variations in sudden unexplained nocturnal death syndrome in the Chinese Han population. *Forensic Sci Int*. 2017 Jan;270:178-182.
- 177- Van Norstrand DW, Asimaki A, Rubinos C, Dolmatova E, Srinivas M, Tester DJ, Saffitz JE, Duffy HS, Ackerman MJ. Connexin43 mutation causes heterogeneous gap junction loss and sudden infant death. *Circulation*. 2012 Jan 24;125(3):474-81.
- 178- Dobrowolski R, Willecke K. Connexin-caused genetic diseases and corresponding mouse models. *Antioxid Redox Sign*. 2009;11:283-296.
- 179- Eckardt D, Kirchhoff S, Kim JS, Degen J, Theis M, Ott T, Wiesmann F, Doevendans PA, Lamers WH, de Bakker JM, van Rijen HV, Schneider MD, Willecke K. Cardiomyocyterestricted deletion of connexin43 during mouse development. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41:963- 971.

Abdul Waheed MANATI : MORT SUBITE D'ORIGINE CARDIAQUE A LA PHASE AIGÛE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE : *Physiopathologie des troubles du rythme ventriculaire*

La majorité des morts subites correspond à un infarctus du myocarde, c'est-à-dire à une occlusion aiguë d'une artère coronaire, compliqué de trouble du rythme ventriculaire. On ne sait pas pourquoi à degré d'ischémie myocardique équivalent, à âge, sexe et statut clinique égaux, un patient développera des arythmies ventriculaires alors qu'un autre n'aura aucune complication rythmique.

Dans cette étude, nous aborderons deux approches de l'étude de la mort subite. D'une part, le recueil de données biologiques et cliniques et d'autre part une approche génétique.

Ainsi, il a été mis en évidence que le polymorphisme Gln27Glu du gène ADRB2 semble prédisposer les patients à l'apparition rapide de la fibrillation ventriculaire dans le cadre d'une ischémie cardiaque. Cette étude suggère également que la présence de variants dans le gène GJA1 près de résidus soumis à la méthylation pourrait être liée à la survenue de la fibrillation ventriculaire chez les patients avec infarctus du myocarde.

Ces nouvelles données permettent d'améliorer les connaissances sur la mort subite à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde et d'envisager dans le futur de nouvelles stratégies de prévention.

MOTS-CLES: Fibrillation ventriculaire, Génétique, Infarctus du myocarde, Mort subite, Système nerveux autonome

JURY :

Monsieur MANSOURATI Jacques : Président du jury, rapporteur et examinateur

Madame SCRIDON Alina : Rapporteur et examinateur

Monsieur CHEVALIER Philippe : Examinateur

Madame MARCEL CHATELAIN Dominique : Examinateur

Date de soutenance : Le 29 Juin 2018

Lieu/Adresse: Hôpital Cardio-Vasculaire et Pneumologique Louis Pradel – HCL (salle 5/ 10^{ème} étage)
28 av du Doyen Lépine, 69500 BRON