

REgistre français des mOrts sUbites chez les jeunes SpoRtifs Etude RESOUDRE

RATIONNEL DE L'ETUDE

Les effets bénéfiques de la pratique d'une activité sportive modérée et régulière sur la santé en général et sur le fonctionnement du système cardiovasculaire en particulier, sont bien démontrés (1). Cette pratique doit donc toujours être encouragée. Néanmoins, il est aussi vrai que lors de la pratique d'une activité physique, surtout intense, le risque de survenue d'un accident cardiovasculaire est transitoirement augmenté en particulier si le sujet est peu entraîné (1). L'accident le plus dramatique étant la survenue d'une mort subite (MS).

Définition de la mort subite liée au sport

La définition de la MS liée au sport peut varier. Elle est cependant le plus souvent définie comme la survenue d'un arrêt cardiaque, sans cause traumatique, au cours d'une activité sportive ou dans l'heure qui suit l'arrêt de cette dernière (2). Dans ce contexte sportif, la MS survient le plus fréquemment devant témoin. Si la MS survient en l'absence de témoin le délai est prolongé à 24 heures après le début des symptômes (2).

Incidence de la mort subite liée au sport.

La MS liée à la pratique sportive est globalement rare (3). Du fait de la grande variabilité du mode de recueil et d'analyse des événements son incidence est encore débattue. La grande majorité des études publiées sont rétrospectives et basées sur une consultation plus ou moins complète des médias ou de différents registres. Deux études prospectives françaises menées par deux des équipes impliquées dans ce projet de recherche (4, 5) ont mis en place un réseau impliquant des services d'urgence à un niveau régional ou national.

Des caractéristiques de la MS liée au sport sont retrouvées dans toutes les études. Ainsi, on note une incidence annuelle qui augmente avec l'âge et une large prédominance masculine avec un sex-ratio d'au moins 5. D'autres facteurs favorisant la survenue d'une MS sont proposés, comme l'origine ethnique chez les compétiteurs avec un risque augmenté chez les sportifs d'origine afro-caribéenne, l'intensité élevée de l'exercice et le faible niveau d'entraînement surtout après 35 ans (1, 4).

Chez les sportifs compétiteurs, l'incidence annuelle/100 000 compétiteurs basée sur des études rétrospectives est estimée entre 2 et 4,4 chez les jeunes (< 35 ans), dont un tiers sont âgés de moins de 16 ans, et entre 4 et 6 après 35 ans (3). Dans la population générale

française, les deux registres récents ont estimé l'incidence de la MS liée au sport entre 0,7 et 2,7/100 000 personnes avant 35 ans et entre 3 et 5/100 000 après 35 ans (4, 5). Ces deux études s'accordent sur un nombre annuel de MS liée au sport compris entre 800 et 1200 en France, dont au moins 50 à 70 touchent des sujets avant 35 ans (4, 5).

Causes de la mort subite liée au sport.

Toutes les études s'accordent sur l'implication majeure des causes cardiovasculaires dans la MS liée au sport chez les compétiteurs comme chez les sportifs de loisir (2, 4, 5). Un sportif ne meurt donc pas par hasard lors de sa pratique et l'accident révèle dans la majorité des cas une cardiopathie ignorée. Le mécanisme immédiat de l'accident retenu dans la grande majorité des cas est une arythmie ventriculaire qui complique une cardiopathie arythmogène méconnue (2).

L'étiologie de la cardiopathie en cause varie avec l'âge (2, 3). Après 35 ans toutes les études soulignent la large (80-85%) prédominance de la coronaropathie athéromateuse. Avant 35 ans les étiologies rapportées sont plus variées. Globalement les résultats des études s'accordent sur la prédominance des cardiopathies d'origine génétique, structurelles ou non, et congénitales devant les cardiopathies acquises mais la hiérarchie des fréquences respectives de ces pathologies varie beaucoup selon les études (6, 7). Cette variation est en grande partie due aux différents protocoles d'analyse post-mortem utilisés et à l'expertise de ceux qui les réalisent (2, 3). Malgré ces limites, il apparaît globalement que la maladie arythmogène du ventricule droit, la cardiomyopathie hypertrophique, les anomalies de naissance et de trajet des artères coronaires et les cardiopathies arythmogènes génétiques non structurelles sont les causes les plus fréquentes de MS survenant pendant la pratique sportive (3, 7). Il est important de noter qu'une hypertrophie ventriculaire gauche de cause indéterminée est rapportée dans plus de 10 % des cas (3). Les cicatrices fibrotiques, pour une part post-myocardites, et les lésions coronaires athéromateuses paraissent les deux causes acquises les plus fréquentes (2, 7). Enfin, le rôle de la prise, aigue ou chronique, de substances dopantes est souvent évoquée comme un facteur favorisant de la MS liée au sport mais il n'a jamais été systématiquement étudié (3).

ORIGINALITE DE L'ETUDE

Les très rares études autopsiques avec analyses génétiques systématiques réalisées dans la population générale ont prouvé leur intérêt pour aider au diagnostic de la pathologie en cause et pour éventuellement prévenir d'autres décès dans la famille (8, 9).

Les études autopsiques systématiques en France restent très rares et toujours rétrospectives, l'autopsie étant extrêmement peu répandue en France (<1% du registre national de la mort subite du sportif, mené entre 2005 et 2010) (5), contrairement aux pays nordiques (2). L'absence d'étiologie identifiée induit des conséquences majeures : une période de deuil plus prononcée chez les apparentés qui ne comprennent pas le mécanisme sous-jacent à cette MS surtout chez un sportif apparemment en pleine santé, mais aussi un impact sur le pronostic des apparentés chez qui le dépistage risque d'être sous-optimal en l'absence d'information étiologique précise chez le cas index.

De plus, à notre connaissance, aucune étude prospective n'a systématiquement recherché une potentielle cause toxicologique en lien avec les MS des sportifs (3)

OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude observationnelle prospective est de définir sur la base d'autopsies systématiques réalisés selon un protocole codifié et rigoureux associant les techniques les plus récentes en particulier d'analyse génétique/moléculaire et des analyses toxicologiques les étiologies des MS non traumatiques liées à la pratique sportive dans la population générale française métropolitaine.

L'objectif secondaire de cette étude est d'établir et de proposer une stratégie de prévention pour les apparentés en cas de découverte d'une maladie génétique cardiaque chez le parent décédé.

PROTOCOLE DE L'ETUDE

Type d'étude :

Étude observationnelle prospective nationale multicentrique

Investigateur principal Pr. F Carré, CIC-IT Inserm, CHU Rennes

Ont donné leur accord en tant qu'investigateurs associés : Dr. Renaud Bouvet (CHU Rennes, service de Médecine Légale) Pr. P. Charron (CHU Pitié-Salpêtrière, Génétique), Prs. X. Jouven et E. Marijon (HEGP, Paris, Centre d'inclusion pour Paris et Ile de France), Pr. E. Aliot (CHU Nancy, Centre d'inclusion pour l'Est de la France), Pr. P. Fornes (CHU Reims, Anatomopathologie confirmation d'accord de participation en attente), Pr. I. Morel (CHU Rennes, Toxicologie), Dr. N. Ville (CHU Rennes, CIC-IT Inserm, Méthodologiste)

La société française de Médecine Légale a donné son accord, et la société française de Médecine d'Urgence a été sollicitée pour participer en tant qu'investigateurs partenaires.

Le centre d'expertise de génétique cardiaque de Nantes (Pr. V Probst, CHU Nantes) a donné son accord pour participer à l'analyse bio-informatique de deuxième niveau qui concernera la phase d'interprétation des variants mis en évidence après l'analyse génétique initiale.

Critères d'inclusion-exclusion :

Ne seront inclus dans l'étude que les sujets à priori sains entre 12 et 35 ans décédés de manière non traumatique pendant ou dans l'heure qui a suivi une pratique sportive de loisir ou en compétition (2).

Dans le contexte de survenue de la MS, vu la grande fréquence de témoins de l'accident des manœuvres de réanimation sont souvent réalisées et efficaces (10). La population incluse sera donc répartie en deux bras : un bras MS non « récupérée » pour les MS non réanimées ou sans succès et un bras MS « récupérée » pour les MS réanimée avec succès. Pour chacun des bras un bilan spécifique, détaillé plus loin, sera réalisé.

La population espérée est d'au moins 80 patients.

Calendrier prévisionnel

Le nombre annuel de MS liées au sport de sportifs répondant aux critères d'inclusion dans la population française métropolitaine a été estimée dans 2 études (4,5) entre 50 et 100.

Pour atteindre le chiffre espéré de 80 patients, la durée totale de l'étude est estimée à 36 mois répartis en 24 mois pour l'inclusion des cas et à 12 mois post-inclusion pour le recueil de tous les bilans étiologiques. Les inclusions devraient débuter dans le dernier trimestre 2019. La fin de l'étude est prévue pour le dernier trimestre 2022.

Implication des différents partenaires de l'étude

Les centres d'inclusion

Les deux centres d'inclusion impliqués auront les mêmes tâches à mener dans la région qui les concerne, le centre de Paris pour la région Paris et Ile de France (Pr. E. Marijon, HEGP Paris) et le centre de Rennes pour le reste de la France (Pr. F. Carré, CHU Rennes)

Leurs missions seront :

- D'informer au préalable les équipes des premiers secours (SAMU-SMUR) et les services de médecine légale sur le présent protocole, en soulignant l'importance d'une autopsie systématique dans ce contexte. Dans ce cadre ils contacteront aussi régulièrement ces services pour vérifier l'avancée de l'étude.
- De recevoir les appels des SAMU-SMUR impliqués et recueilleront les documents concernant l'accident et la victime en leur possession (voir ci-dessous).

- De mettre en place le bilan étiologique adapté selon que la MS a été « récupérée » ou non
- D'obtenir en cas de MS « non récupérée », auprès des familles l'accord pour la réalisation d'une autopsie après information détaillée et de récupérer l'ensemble des données médicales concernant le sujet décédé. Ils organiseront aussi la réalisation de l'autopsie. Au terme des investigations, ils rendront compte des résultats aux familles concernées. En cas de cause génétique avérée ils organiseront conjointement avec les généticiens impliqués dans l'étude la prévention adaptée vis-à-vis des apparentés. L'organisation des transports, des corps et des éventuels prélèvements, sera coordonnée par l'équipe de l'investigateur principal.
- De récupérer en cas de MS « récupérée », et après accord du patient et/ou de sa famille informé(e) sur l'intérêt de ceux-ci, l'ensemble des données du bilan étiologique. Celui-ci comprendra les données cliniques, électrocardiographiques (y compris Holter-ECG), d'imagerie ciblée (échographie, IRM cardio-vasculaire et cérébrale, scanner cardiaque), d'épreuve d'effort, des tests pharmacologiques, et biologiques incluant pour tous les sujets les mêmes bilans toxicologique et génétique (voir plus loin) que ceux proposés en cas de MS « non récupérée ».
- De délivrer dans tous les cas une note d'information et un formulaire de non opposition pour analyse des données médicales et génétiques aux apparentés de la victime et le cas échéant à celle-ci en cas de réanimation efficace. Les actes médicaux réalisés dans ce cadre seront alors traités comme des soins courants.

Les équipes de médecine d'urgence

Les équipes de médecine d'urgence qui auront donné initialement leur accord pour participer à l'étude auront pour tâche de remplir le document spécifique précisant les circonstances de survenue de l'accident et les informations obtenues auprès de témoins éventuels. La fiche de recueil à remplir est basée sur celles utilisées lors de l'étude prospective nationale concernant la MS liée au sport dans la population générale française (5,10). Ce document et l'ensemble des informations médicales recueillies sur le lieu de l'accident et à l'arrivée à l'hôpital seront transmis au centre d'inclusion concerné.

Les centres de médecine légale et les centres d'expertise anatomo-pathologie-virologie, cardiogénétique et toxicologique

Les centres de médecine légale qui auront donné initialement leur accord pour participer à l'étude réaliseront l'autopsie selon un protocole préétabli en accord avec les recommandations actuelles (2). Une cause non cardiologique sera ainsi éliminée. Ils réaliseront les différents prélèvements à visée anatomo-pathologique, génétique et toxicologique.

Dans les cas d'absence de diagnostic formel après l'autopsie macroscopique et anatomo-pathologique, les prélèvements anatomo-pathologiques concernés seront adressés au Prs. Fornes et Andreoletti (laboratoire d'anatomopathologie-virologie de l'équipe CARDIOVIR CHU Reims).

Dans tous les cas des prélèvements à visée d'analyses cardiogénétique et toxicologique seront adressés aux centres du Pr. Charron, Paris, pour la cardio-génétique et du Pr. Morel, CHU-Rennes, pour la toxicologie. Pour le bilan génétique un séquençage de l'exome sera réalisé. Le choix d'un seul centre d'analyses génétique/moléculaire doit permettre d'éviter une possible hétérogénéité des résultats d'analyses moléculaires liée à la participation de plusieurs centres. Le bilan toxicologique sera classique incluant en particulier la recherche de produits interdits dans le cadre d'une pratique sportive.

Synthèse des dossiers et suite à donner.

Sous la direction de l'investigateur principal, la synthèse de chaque dossier inclus sera assurée conjointement avec tous les investigateurs associés au cours de réunions pluridisciplinaires. Ces réunions ont pour but de porter un diagnostic collégial finalisé quant à la cause du décès ou de l'arrêt cardio-respiratoire en cas de MS « récupérée ». Lorsqu'il sera conclu à une étiologie génétique cardiaque, chaque centre d'inclusion prendra contact avec les apparentés pour leur commenter le diagnostic posé et leur proposer un bilan cardiovasculaire adapté et un avis spécialisé auprès de l'équipe de génétique référente dans le domaine.

RETOMBEES ATTENDUES

Les retombées attendues de cette étude observationnelle prospective sont essentiellement scientifiques. Des publications devraient permettre de diffuser ses résultats d'une part sur l'épidémiologie de la MS liée au sport et d'autre part sur l'apport préventif de la connaissance précise des causes génétique.

Références (* Publications émanant des deux centres d'inclusion impliqués dans l'étude)

- 1- Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NA 3rd, et al.; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American College of Sports Medicine. Exercise and acute cardiovascular Sports-related acute cardiovascular events Placing the risk into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2007;115:2358–2368.
- 2- Solberg EE, Borjesson M, Sharma S et al. Sudden cardiac arrest in sports – need for uniform registration: a position paper from the sport cardiology section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 657-667
- 3- Ackerman M, Atkins DL, Triedman JK. Sudden cardiac death in the young. *Circulation* 2016; 133: 1006-1026
- 4- * Chevalier L, Hajjar M, Douard H, et al. Sports related acute cardiovascular events in general population: a French regional prospective study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2009;16: 365-370.
- 5- * Marijon E, Tafflet M, Celermajer DS et al. Sports-Related sudden death in the general population *Circulation*. 2011;124: 672-681
- 6- Harmon KG, Asif IM, Klossner D, Drezner JA. Incidence of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes. *Circulation* 2011;123:1594-1600.
- 7- Finocchiaro G, Michael Papadakis M, Robertus JL et al. Etiology of Sudden Death in Sports. Insights from a united kingdom regional registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2108–2115
- 8- Ackerman MJ, Priori SG, Willems S et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm*. 2011;8:1308–1339.
- 9- Statti EL Westin IM, Cederquist K et al. Genetic screening in sudden cardiac death in the young can save future lives. *Int J Legal Med* 2016 ; 130: 59–66
- 10- * Marijon E, Bougouin W, Celermajer DS, et al. Major regional disparities in outcomes after sudden cardiac arrest during sports. *Eur Heart J* 2013 ; 34 : 3632–3640