

Mort subite du nourrisson et anomalies de la repolarisation ventriculaire : plus qu'une simple hypothèse

La mort subite du nourrisson est la première cause de mortalité postnatale dans les pays développés. Elle est responsable d'un décès sur 750 à 1 500 naissances à terme. Sa fréquence augmente chez les prématurés (>1% chez les grands prématurés). Son incidence est maximale entre 4 et 6 mois. Elle semble favorisée par des facteurs divers liés à l'environnement tels que le froid, la position de l'enfant pendant le sommeil, le niveau social, une infection intercurrente, le tabagisme maternel. Des mesures de prévention appliquées à tous les nouveau-nés, en particulier coucher sur le dos l'enfant pendant son sommeil, ont permis de réduire son incidence de près de 50%. De nombreuses hypothèses physiopathologiques ont été proposées incluant le reflux gastro-œsophagien (qui a fait préconiser pendant longtemps de coucher les enfants sur le ventre), une anomalie du contrôle nerveux des fonctions respiratoires ou cardiaques sans qu'aucune n'ait été confirmée. Aujourd'hui encore, l'absence d'un marqueur fiable ne permet pas de définir les limites de ce syndrome et encore moins d'identifier les enfants à risque, ce qui permettrait une prévention ciblée.

C'est dans ce contexte que se situe le travail de l'équipe de Peter Schwartz récemment publié dans le *New England Journal of Medicine* [1]. L'hypothèse de ce travail débuté en 1976, est qu'une anomalie de la repolarisation ventriculaire (espace QT de l'électrocardiogramme), chez les nouveau-nés à risque de mort subite, serait à l'origine de troubles du rythme cardiaque létaux. Dans le cadre d'une enquête prospective réalisée sur une période de 19 ans,

l'équipe de Peter Schwartz a enregistré l'électrocardiogramme de 34 442 nouveau-nés âgés de 3 à 4 jours dont 33 034 ont été suivis à un an. Au cours de cette étude, 34 enfants sont décédés dans leur première année de vie dont 24 ont fait une mort subite authentique. L'espace QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTc) qui reflète la durée des potentiels d'action ventriculaires était identique entre les nouveau-nés des deux sexes (400 ± 20 ms). La durée de la repolarisation ventriculaire chez les enfants décédés d'une cause autre que la mort subite du nourrisson n'était pas différente de celle des enfants survivants. La durée de la repolarisation ventriculaire des enfants morts subitement était de 435 ± 45 ms et surtout, 50% de ces enfants avaient une durée de repolarisation supérieure à 440 msec. Le risque absolu de mort subite a été de 3,7 pour 10 000 chez les enfants dont la durée de la repolarisation ventriculaire était normale et de 153 pour 10 000 chez les enfants présentant une anomalie de la repolarisation (QTc > 440 ms). Ce travail est remarquable par son ampleur, sa structure et sa rigueur (l'électrocardiogramme a été enregistré après les 3 premiers jours de la vie, période pendant laquelle il existe une très grande variabilité de la repolarisation ventriculaire). Il montre pour la première fois un possible lien entre repolarisation ventriculaire et risque de mort subite du nourrisson et ouvre des perspectives de recherche exaltantes pour comprendre et surtout prévenir cette redoutable affection.

Il est connu depuis longtemps que les anomalies de la repolarisation ventriculaires chez l'adulte sont asso-

ciées à un risque majeur de mort subite. Ces anomalies peuvent être acquises (métaboliques ou médicamenteuses) ou héréditaires. Le syndrome du QT long congénital est responsable de morts subites par troubles du rythme ventriculaire, déclenchés par des facteurs liés à l'environnement. Le développement de la génétique moléculaire a permis de localiser cinq locus dont un a été identifié par notre laboratoire à Nantes. Quatre gènes ont été clonés qui codent tous pour des canaux ioniques impliqués dans la repolarisation cardiaque [2, 3]. Il s'agit de deux canaux potassiques, I_{ks} codés par les gènes *KVLQT1* et *KCNE1*, ce dernier codant pour une sous-unité régulatrice, et I_{kr} codé par le gène *HERG*, et d'un canal sodique codé par le gène *SCN5A* (*m/s* 1998, n° 1, p. 107). Le rapprochement entre le syndrome du QT long congénital et la mort subite du nourrisson est d'autant plus troublant que l'on sait aujourd'hui que le syndrome du QT long congénital prend des aspects phénotypiques très différents selon les mutations impliquées et qu'il existe indiscutablement une prédisposition familiale dans la mort subite du nourrisson : le risque de récurrence de cette affection est multiplié par 3-10 dans la fratrie d'un enfant ayant fait une mort subite du nourrisson par rapport à la population générale. Ce risque est encore plus important chez les jumeaux. Enfin, il est possible que des anomalies du développement du système nerveux autonome, et en particulier une asymétrie du système sympathique, conduise à un allongement de la repolarisation et à des complications rythmiques létales chez les enfants à risque de

mort subite. Plusieurs arguments appuient cette hypothèse, comme l'incidence élevée de l'affection chez les prématurés, les signes d'immaturation du contrôle nerveux des fonctions respiratoires ou cardiaques chez les enfants à risque de mort subite, et le rôle que joue la mise en place du système nerveux sympathique dans la maturation des propriétés électriques, tout particulièrement de la repolarisation, des cellules cardiaques. Nous étudions une souche de chiens bergers allemands génétiquement prédisposés à la mort subite par troubles du rythme ventriculaire survenant en période postnatale et dont les caractères sémiologiques sont proches de ceux

de la mort subite du nourrisson. Nous avons identifié chez les animaux à risque un allongement de la repolarisation myocardique à l'échelle cellulaire. Les travaux que nous avons entrepris sur la maturation des propriétés électrophysiologiques cellulaires dans cette population canine, l'expression des canaux ioniques au cours du développement ainsi que l'analyse génétique pourraient s'avérer importants dans le cadre de la mort subite du nourrisson.

La corrélation entre mort subite du nourrisson et anomalies de la repolarisation ventriculaire que suggère l'étude de Peter Schwartz est plus qu'une simple hypothèse. Elle réclame une confirmation urgente

car alors un marqueur de risque (l'intervalle QT de l'électrocardiogramme) serait enfin disponible qui permettrait d'envisager un traitement préventif (les β -bloquants) dans une population cible.

H.L.M.

1. Schwartz PJ, Sramba-Badiale M, Segantini A, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1709-14.
2. Guicheney P, Barhanin J, Le Marec H. Bases moléculaires des arythmies héréditaires. *Med Sci* 1998; 14: 1025-35.
3. Mercadier J, Hatem S, Corabœuf E. Le syndrome du QT long congénital: c'est bien une affaire de canaux ioniques! *Med Sci* 1995; 11: 1453-9.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ Choisir sa fille par Facs.

Publication choc en septembre dans le journal *Human reproduction*. Sont rapportés le premier essai clinique et les premières naissances de bébés normaux conçus à l'aide d'un spermatozoïde trié par cytométrie en flux. La méthode choisie pour distinguer les spermatozoïdes vivants porteurs d'un chromosome X de ceux porteurs d'un chromosome Y repose sur leur différence de contenu en ADN. Chez l'humain, le chromosome X est plus lourd de 2,8 %. Cette méthode a déjà été utilisée avec succès chez lapins, cochons, ovins et bovins, plus de 400 animaux sont nés après ces manipulations et la méthode de tri est brevetée (MicroSort®). L'essai clinique s'est adressé aux familles concernées par des maladies graves liées à l'X... et (déjà!) à des familles ayant un déséquilibre dans la répartition des garçons et des filles. Le tri des spermatozoïdes peut se faire sur sperme frais ou congelé; il est très « coûteux » puisqu'on ne retrouve à la fin que 0,6 % à 1,2 % des spermatozoïdes

	FIV ou ICSI	Insémination intra-utérine
n. patientes	27	92
n. cycles	33	208
n. grossesses	7	22
% grossesses/cycle	21,2	10,6

FIV: fécondation *in vitro*; ICSI: *intracytoplasmic sperm injection*.

passés dans le cytomètre. Sont en effet éliminés, non seulement les spermatozoïdes Y mais aussi tous les spermatozoïdes anormaux (30-50 %) et ceux qui ne se présentent pas dans la bonne orientation. La vérification du contenu de la partie enrichie se fait, sur un petit échantillon, à l'aide de sondes ADN spécifiques de l'X et de l'Y et on retrouve en moyenne 84,5 % de spermatozoïdes X. Les résultats de l'essai clinique sont inscrits sur l'*Encadré*. Il y a donc eu 29 grossesses dont 9 étaient arrivées à terme lors de la mise sous presse de l'article. Pour 14 grossesses, le sexe du conceptus a été documenté: 13 grossesses n'avaient produit que des filles.

L'utilisation de ces techniques, surtout accompagnées de fécondation *in vitro* et de diagnostic préimplantatoire, pourrait permettre d'éviter de faire subir aux mères transmettrices d'une maladie grave liée à l'X les affres et traumatismes dus au diagnostic prénatal et à l'avortement. Mais elles sont déjà, dans l'essai clinique, utilisées dans la simple indication de déséquilibre de genre... Il ne faut pas une grande imagination pour se retrouver dans « le meilleur des mondes ».

[1. Fugger E, et al. *Hum Reprod* 1998; 13: 2367-70.]