

# Syndrome du QT long congénital

JM Lupoglazoff  
I Denjoy

**Résumé.** – Le syndrome du QT long congénital (SQTL), cliniquement et génétiquement hétérogène, est caractérisé par un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG), associé à un risque de troubles du rythme ventriculaire graves (torsades de pointes, fibrillation ventriculaire) pouvant entraîner syncopes et mort subite. Ce syndrome familial rare, transmis selon différents modes mendéliens, survient chez des sujets dont les examens morphologiques cardiaques habituels sont normaux. La gravité potentielle du pronostic justifie un dépistage des sujets atteints. L'origine génétique de la maladie a été confirmée avec au moins six loci et cinq gènes identifiés actuellement. Elle représente une illustration parfaite de troubles du rythme ventriculaire adrénérurgiques. Le traitement repose sur les  $\beta$ -bloquants d'emblée, surtout pour toutes les formes symptomatiques. Le traitement est également préventif puisqu'il faut proscrire tout médicament pouvant allonger la durée de l'intervalle QT chez tous les sujets porteurs d'une anomalie génétique. Enfin, en cas de suspicion de SQTL, il est impératif que tous les membres de la famille directe aient un ECG avec enregistrement Holter et soient génotypés afin d'identifier les sujets porteurs de mutation encore asymptomatiques.

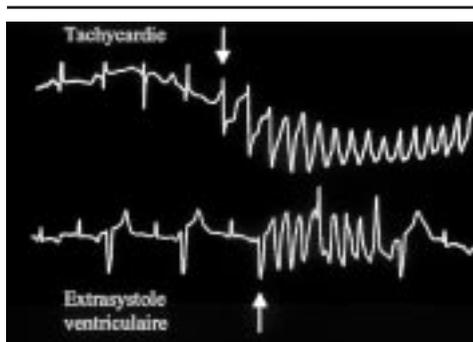
© 2001 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** syndrome du QT long congénital, mort subite, torsades de pointes, gènes,  $\beta$ -bloquants.

## Introduction

Le syndrome du QT long (SQTL) congénital, cliniquement et génétiquement hétérogène, est caractérisé par un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG), associé à un risque de troubles du rythme ventriculaire graves (torsades de pointes (fig 1), fibrillation ventriculaire) pouvant entraîner syncopes et mort subite [15]. L'allongement de l'intervalle QT sur l'ECG de surface traduit l'augmentation de la durée de la repolarisation myocardique ventriculaire. Ce syndrome est une importante cause de syncopes et de mort subite. La prévalence génétique est actuellement estimée à 1/7 000 individus. Ce syndrome serait responsable aux États-Unis de 3 000 à 4 000 morts par an. Une équipe italienne a retrouvé chez certains nouveau-nés ultérieurement décédés de mort subite un allongement de l'intervalle QT à l'ECG durant la première semaine de vie [29].

Ce syndrome familial rare, transmis selon différents modes mendéliens, survient en dehors de toute cardiopathie décelable par



**1** Déclenchement d'une torsade de pointes chez un patient ayant un syndrome du QT long congénital enregistré en dérivation D2 de l'électrocardiogramme (d'après Roden [22]).

En haut, première ligne. Exemple montrant le caractère adrénérurgique de ce trouble du rythme : une torsade de pointes démarre sur un rythme sinusal rapide.

En bas, deuxième ligne. Exemple montrant le démarrage de la torsade de pointes après des extrasystoles ventriculaires.

les examens morphologiques cardiaques habituels [39]. La gravité du pronostic justifie un dépistage des sujets atteints. Les progrès récents de la biologie moléculaire ont permis une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette maladie [22, 35]. Le SQTL congénital représente un exemple remarquable de collaboration entre les cliniciens pédiatres et cardiologues, les généticiens, les biologistes moléculaires et les physiologistes [2].

## Historique

La première description du SQTL congénital a été rapportée en 1957 par Jervell et Lange-Nielsen [7]. Dans cette forme, l'atteinte cardiaque est associée à une surdité congénitale et à une transmission autosomique récessive avec une forte consanguinité (0,2 %). Il s'agit d'un syndrome très rare (1/300 000 naissances) mais dont l'incidence dans la population de sourds est de 0,3 %. Il représente actuellement moins de 5 % des SQTL congénitaux, mais il est grevé d'un pronostic plus péjoratif [15]. Les formes sans surdité décrites par Romano [23] et Ward [38], à transmission autosomique dominante, représentent 90 % des SQTL. Il existe des formes dites acquises découvertes lors de désordres hydroélectrolytiques ou de l'administration de substances pharmacologiques connues pour allonger l'intervalle QT, telles que les antiarythmiques des classes Ia et III, les psychotropes, les antihistaminiques, les macrolides (tableau 1) [9].

Cependant, il est possible que ces formes ne soient qu'une expression mineure de la même anomalie génétique chez certains sujets apparemment sains qui, à l'occasion de la prise de médicaments allongeant le QT, démasqueraient une forme congénitale.

Jean-Marc Lupoglazoff : Attaché, chef de clinique des Universités, assistant des hôpitaux de Paris, service de cardiologie infantile, hôpital Robert Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.

Isabelle Denjoy : Attachée des hôpitaux de Paris, service de cardiologie, hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France.

Tableau I. – **Médicaments contre-indiqués, déconseillés ou à utiliser avec précaution dans le syndrome du QT long congénital.**

Les médicaments contre-indiqués sont ceux pour lesquels des torsades de pointes ont pu être documentées.  
Les médicaments déconseillés ou à utiliser avec précautions sont des substances qui ne sont pas électrophysiologiquement neutres pour des raisons pharmacodynamiques ou du fait de leur appartenance à une famille ou une classe thérapeutique ; il vaut mieux les éviter ou ne les prescrire que sous stricte surveillance électrocardiographique.

MÉDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES	
<b>Antiarythmiques de classe I</b>	
<b>Contre-indiqués</b>	Quinidine (Cardioquine®, Longacor®, Quinidurule®, Sérécor®) Disopyramide (Rythmodan®, Isorythm®)
<b>Déconseillés</b>	Cibenzoline (Cipralan®, Exacor®) Flécaïnide (Flécaïne®) Propafénone (Rythmol®) Aprindine (Fiboran®)
<b>Antiarythmiques de classe III</b>	
<b>Contre-indiqués</b>	Amiodarone (Cordarone®, Corbionax®) Sotalol (Sotalax®)
<b>Inhibiteurs calciques</b>	
<b>Contre-indiqué</b>	Bépridil (unicordium®)
<b>Diurétiques</b>	
<b>Contre-indiqués</b>	Tous les diurétiques hypokaliémiant
<b>Vasodilatateurs cérébraux</b>	
<b>Contre-indiqués</b>	Les dérivés de la vincamine : Vinca®, Vincacor®, Rhéobral®, Vincartine®
PSYCHOTROPES	
<b>Contre-indiqués</b>	Neuroleptiques : chlorpromazine (Largactil®), droperidol, (Droleptan®), halopéridol (Haldol®), sultopride (Barnetil®), thioridazine (Melleril®), pimozide (Orap®), rispéridone (Risperdal®) Antidépresseurs :
<b>Déconseillés</b>	imipramine (Tofranil®), désipramine (Pertofran®), amitriptyline (Laroxyl®, Élavil®), doxépine (Quitaxon®), maprotiline (Ludiomil®) Tous les médicaments de la famille des phénothiazines, des butyrophénones, des benzamides, des imipraminiques, le lithium.
ANTI-INFECTIEUX	
<b>Contre-indiqués</b>	Érythromycine (Érythrocin®, Abboticine®, Propiocrine®, Éry®) Spiramycine (Rovamycine®, Rodogyl®) Amphotéricine B (Fungizone®, Amphocycline®) Triméthoprime sulfaméthoxazole (Bactrim®, Eusaprim®) Amantadine (Mantadix®) Pentamidine (Pentacarinat®) Sparfloxacin (Zagam®) Chloroquine (Nivaquine®), halofantrine (Halfan®)
<b>Déconseillés</b>	Azols : kétoconazole (Nizoral®), miconazole (Daktarin®), itraconazole (Sporanox®) Les médicaments de la classe des macrolides et les autres antipaludéens : quinine (Quinimax®, Quinoforme®), méfloquine (Lariam®), amodiaquine (Flavoquine®)
ANTIALLERGIQUES	
<b>Contre-indiqué</b>	Astémizole (Hismanal®)
<b>Déconseillés</b>	Les autres antihistaminiques H <sub>1</sub> non anticholinergiques : cétirizine (Zyrtec®, Virlix®), loratadine (Clarityne®), oxatomide (Tinset®) Les antihistaminiques anticholinergiques : hydroxyzine (Atarax®), cyproheptadine (Péριοactine®), prométhazine (Phénergan®), dexchlorphéniramine (Polaramine®), alimémazine (Théralène®), carbinoxamine (Allergefon®), buclizine (Aphilan®), bromphéniramine (Dimégan®), méquitazine (Primalan®), isothipendyl (Séderyl®), doxylamine (Méréprine®, Donormyl®) - Les produits classés dans les « décongestionnants » qui contiennent des antihistaminiques, par exemple : Actifed®, Denoral®, Rinurel®... - Attention aux associations entre les antihistaminiques et les dérivés azolés.
AUTRES CLASSES THÉRAPEUTIQUES	
<b>Contre-indiqués</b>	Doxorubicine (Adriblastine®), cisapride (Prepulsid®)
<b>Déconseillés</b>	Hexaquine® qui contient de la quinine. Les laxatifs irritants, notamment en association avec les dérivés azolés, sildénafil (Viagra®).

## Diagnostic du syndrome du QT long congénital

Le phénotype est caractérisé par un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG. L'intervalle QT est défini par le début de l'onde Q et la fin de l'onde T, qui est mieux visualisée dans les dérives ECG D<sub>2</sub> ou V<sub>5</sub>. La méthode de référence pour mesurer l'intervalle QT est la méthode de Surawicz, qui consiste à tracer la tangente à la portion descendante de l'onde T dans la dérivation D<sub>2</sub> de l'ECG. La fin de l'onde T est définie comme le point où cette tangente coupe la ligne isoélectrique<sup>[10]</sup>.

Il faut effectuer cette mesure au cours d'une période de stabilité du rythme cardiaque et mesurer cinq ou six battements successifs de préférence sur un ECG enregistré à 50 mm/s. Il est nécessaire d'avoir recours à une correction en fonction de la fréquence cardiaque car la durée de l'intervalle QT est influencée par la durée des cycles cardiaques précédents.

La formule la plus utilisée est celle de Bazett obtenue en corrigeant l'intervalle QT par l'intervalle RR précédent<sup>[3]</sup> :

$$QTc \text{ (ms)} = QT \text{ (ms)} / \sqrt{RR} \text{ (s)}$$

De nombreux facteurs sont susceptibles de modifier l'intervalle QT. Outre la fréquence cardiaque et le tonus neurovégétatif qui sont de puissants modulateurs de la repolarisation ventriculaire, l'âge et le sexe modifient l'intervalle QT. Il n'y a pas ou peu de normes de QT chez le nouveau-né et surtout chez le prématuré<sup>[26]</sup>. Le QT est plus long chez la fille et est plus court chez le garçon après la puberté. Il existe une prépondérance féminine dans la survenue de torsades de pointes induites par certains médicaments cardiovasculaires<sup>[13]</sup>. Des troubles hydroélectrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie), certaines

**Tableau II. – Critères diagnostiques du syndrome du QT long congénital (Schwartz [27]).**

Données électrocardiographiques*	Points
QTc (formule de Bazett) > 480 ms	3
460 - 470 ms	2
450 ms (sujet masculin)	1
Torsades de pointes	2
Alternance de l'onde T	1
Crochetage de l'onde T dans trois dérivations	1
Fréquence cardiaque basse pour l'âge (< 2 percentiles)	0,5
<b>Histoire clinique</b>	
Syncopie (un seul critère) survenant à l'effort et/ou l'émotion en dehors de l'effort ou l'émotion	2
Surdité congénitale	1
	0,5
<b>Histoire familiale (un même sujet n'est compté qu'une fois)</b>	
Membres de la famille avec un QT long congénital	1
Mort subite inexplicée chez des sujets de moins de 30 ans parmi les membres du 1 <sup>er</sup> ou 2 <sup>e</sup> degré de la famille	0,5

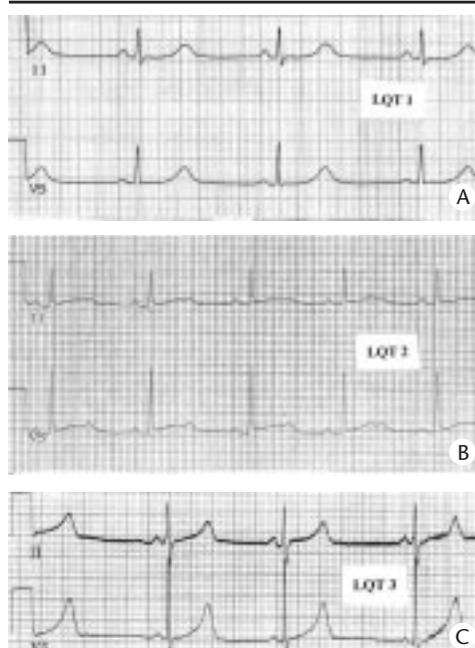
Score inférieur à 1 = faible probabilité de QT long congénital.  
Score de 2 à 3 = QT long congénital possible.  
Plus de 4 = forte probabilité de QT long congénital.  
\* En l'absence de tout médicament ou désordre ionique connu pour modifier l'électrocardiogramme.

pathologies (cardiopathies ischémiques), des pathologies non cardiaques (métaboliques, neurologiques, endocriniennes) allongent l'intervalle QT.

Une durée de QTc supérieure à 440 ms est considérée comme anormale [34].

Le diagnostic de SQTl congénital a longtemps été porté sur cette valeur anormale. Or, ce critère objectif n'est pas complètement satisfaisant. Il existe en effet 5 % des patients ayant un SQTl congénital symptomatique (ayant fait des syncopes) qui ont un intervalle QTc inférieur à 440 ms [15, 34]. On sait par ailleurs que le QTc varie d'un moment à l'autre chez un même individu et qu'il existe une grande dispersion des intervalles QT d'un individu à l'autre ; c'est pourquoi on ne peut éliminer formellement le diagnostic de QT long en cas d'ECG normal dans un contexte clinique évocateur. Ainsi, Vincent a montré qu'il existe un chevauchement important des intervalles QTc chez les sujets sains et chez les sujets porteurs de l'anomalie génétique du QT long congénital [34]. Ces difficultés ont amené à proposer un score de probabilité du diagnostic de QT long congénital chez un individu donné [27]. Cette définition intègre des données électrocardiographiques ainsi que des éléments de l'histoire clinique (tableau II). Cependant, ce score, en donnant trop de poids à l'allongement de l'intervalle QT, ne permet pas de classer correctement les sujets asymptomatiques dont l'intervalle QT est peu augmenté : il existe encore 20 % de faux négatifs [27].

C'est pourquoi nous avons établi d'autres critères diagnostiques moins spécifiques mais plus sensibles, validés a posteriori par



**2** Aspects morphologiques spécifiques de l'onde T à l'électrocardiogramme pour les trois principaux gènes du syndrome du QT long congénital.

A. En cas de mutations dans *KCNQ1* sur le chromosome 11, l'aspect morphologique est sensiblement normal avec un QT qui est simplement allongé.

B. En cas de mutations dans *HERG* sur le chromosome 7, l'aspect morphologique est caractérisé par une onde T très aplatie avec parfois un aspect en « double bosse ».

C. Une mutation dans le gène *SCN5A* sur le chromosome 3 est associée à un intervalle QTc très allongé avec un début très tardif de l'onde T de grande amplitude.

une étude génétique. Ainsi, le diagnostic de QTL est probable si au moins l'un des critères suivants est présent :

- QTc > 460 ms ;
- QTc > 440 ms et bradycardie ou morphologie anormale de l'onde T ;
- syncopie ou torsades de pointes dans une famille de QT long [5].

Par ailleurs, l'allongement de l'intervalle QT est souvent associé à des modifications morphologiques de l'onde T chez les patients atteints d'un SQTl congénital. Ainsi, dans la classification de Moss et Robinson [16], il existe six aspects électrocardiographiques distincts correspondant vraisemblablement à des altérations génétiques différentes (fig 2). Ces dernières années, les progrès de la génétique moléculaire ont transformé la connaissance de la physiopathologie de ce syndrome [22, 35].

### Génétique du syndrome du QT long congénital

En 1991, l'équipe de Keating a confirmé l'origine génétique de la maladie (découverte du locus LQT1), grâce au développement de la biologie moléculaire [8]. Cette technique a permis par la suite de localiser cinq autres gènes responsables du SQTl congénital : *HERG* sur le chromosome 7 [24], *SCN5A* sur le chromosome 3 [37], un

gène encore inconnu sur le chromosome 4 [25] et enfin *KCNE1* et *KCNE2* sur le chromosome 21 [1, 32]. Il s'agit donc d'une maladie hétérogène d'un point de vue génétique avec au moins six gènes responsables de ce syndrome (tableau III) [30].

### IDENTIFICATION DU GÈNE ET ÉTUDE DE SES MUTATIONS

L'allongement de l'intervalle QT est dû à une augmentation de la durée du potentiel d'action des cellules cardiaques ventriculaires. Cet allongement peut être la conséquence d'une diminution des courants sortants repolarisants ou d'une augmentation des courants entrants dépolarisants, impliquant ainsi potentiellement tous les courants ioniques transmembranaires. Une mutation ou une délétion du gène entraîne la formation d'une protéine mutée qui a une structure différente, ce qui altère le fonctionnement de ce canal et modifie le courant résultant [19].

La biologie moléculaire et la physiologie cellulaire permettent d'expliquer les mécanismes physiopathologiques responsables de l'allongement de l'intervalle QT.

Cinq gènes ont été identifiés comme étant responsables du syndrome de Romano-Ward. Ils codent tous pour des sous-unités de canaux potassiques ou sodiques : deux sous-unités  $\alpha$  de canaux potassiques (*KCNQ1* pour LQT1, *HERG* pour LQT2), deux sous-unités  $\beta$  régulatrices de ces canaux (*KCNE1* pour LQT5 et *miRP1* pour LQT6) et la sous-unité  $\alpha$  du canal sodique cardiaque (*SCN5A* pour LQT3) (tableau III) [1, 4, 36].

Le gène *KCNQ1* est exprimé dans le cœur, le rein [36] et dans l'oreille, expliquant ainsi la surdité du syndrome de Jervell et Lange-Nielsen [31].

### De la génétique à la clinique

L'identification de la mutation responsable du SQTl congénital chez le propositus permet de détecter les autres membres de la famille potentiellement atteints. Du fait du mode de transmission autosomique dominant, un individu donné dans une famille de SQTl congénital a une chance sur deux d'être porteur de la mutation et donc d'être atteint du SQTl congénital. Or, le diagnostic clinique est parfois difficile chez les patients asymptomatiques dont l'intervalle QTc est inférieur à 440 ms. Néanmoins, tout individu atteint génétiquement est susceptible de développer des troubles du rythme ventriculaire graves à l'occasion de la prise d'un médicament modifiant la repolarisation ventriculaire. Il est donc indispensable de détecter les autres membres de la famille potentiellement atteints et d'évaluer le risque d'événements cardiaques (syncopie, arrêt cardiaque ou mort subite) parmi les membres de cette famille. Dans le registre international, 50 %

Tableau III. – Relation phénotype-génotype pour les six loci actuellement connus.

Phénotype	Gène et locus	Protéine impliquée	Courant ionique	Clinique	Aspect de l'onde T en D2	Traitement gène-spécifique
LQT1 Romano-Ward	<i>KVLQT1</i> 11p15.5 Dominant	Sous-unité alpha d'un canal potassique	IKs*	Symptômes et mort à l'effort ou au stress	Large base	β-bloquants, ouvreurs potassiques
LQT1 Jervell et Lange-Nielsen	<i>KVLQT1</i> 11p15.5 Récessif	Sous-unité alpha d'un canal potassique	IKs*	Symptômes et mort à l'effort ou au stress	Large base	β-bloquants, ouvreurs potassiques
LQT2	<i>HERG</i> 7q35-36	Sous-unité alpha d'un canal potassique	IKr	Symptômes et mort à l'effort ou au stress	Faible amplitude (double bosse)	Spironolactone, supplémentation potassique
LQT3	<i>SCN5A</i> 3p21-24	Canal sodique cardiaque	INa	Syncope, mort plutôt pendant le sommeil	Onde T tardive de grande amplitude	Mexilétine, pacemaker
LQT4	? 4q25-27	?	?	Symptômes et mort à l'effort et au stress	Sinusoidale	
LQT5	<i>KCNE1</i> 21q22	hminK Sous-unité bêta d'un canal potassique	IKs	Symptômes et mort à l'effort et au stress	?	
LQT6	<i>KCNE2</i> 21q22	miRP Sous-unité bêta d'un canal potassique	IKr	Symptômes et mort à l'effort et au stress	?	

\* IKs : courant produit par l'association de *KVLQT1* et de *hminK*.

des parents du premier ou deuxième degré du propositus atteint du SQTl congénital ont eux-mêmes un QTc supérieur à 440 ms<sup>[41]</sup>.

La connaissance du génotype permet d'améliorer le phénotype, et en particulier les critères diagnostiques et pronostiques de cette maladie.

### Relation phénotype-génotype pour le diagnostic

La relation génotype-phénotype permet de corréliser l'hétérogénéité génétique à l'hétérogénéité électrocardiographique. En effet, l'analyse morphologique de l'onde T sur l'ECG de sujets génétiquement atteints du SQTl congénital montre des aspects morphologiques spécifiques pour les trois principaux gènes connus<sup>[16, 22]</sup> (fig 2). Dans la forme LQT3, l'intervalle QTc est très allongé avec une onde T tardive et de grande amplitude. Dans la forme LQT2, l'onde T est de faible amplitude. La morphologie de l'onde T est sensiblement normale dans la forme LQT1, qui est la plus fréquente, ce qui rend son diagnostic plus difficile (fig 2)<sup>[16, 22]</sup>. Ainsi, la morphologie électrocardiographique de l'onde T permet de suspecter le gène en cause dans le SQTl congénital pour un patient donné.

Dans les familles peu symptomatiques, la pénétrance du syndrome de Romano-Ward n'est que de 25 %<sup>[20]</sup>. Piori a confirmé les limites des critères cliniques habituels dans l'identification de patients atteints de ce syndrome : seulement 38 % des patients atteints génétiquement avaient pu être identifiés sur ces critères cliniques. Ainsi, à l'heure actuelle, on ne peut plus se contenter des critères cliniques pour affirmer le diagnostic du SQTl congénital. Certains patients peuvent être génétiquement atteints indépendamment de tout symptôme et d'un allongement de l'intervalle QTc.

Les scores diagnostiques utilisés en pratique courante ont une sensibilité insuffisante, surtout en cas d'histoire clinique atypique. C'est pourquoi l'ensemble des équipes travaillant sur le sujet ont développé des critères paracliniques à l'aide d'exams couramment utilisés en cardiopédiatrie, comme le Holter et l'épreuve d'effort, pour sensibiliser la détection de cette maladie.

### ÉTUDES DE LA REPOLARISATION AU HOLTER

L'allongement de l'intervalle QT est souvent associé à des modifications morphologiques de l'onde T qui semblent déterminées génétiquement<sup>[16]</sup> (fig 1). Nous avons étudié la morphologie de l'onde T à l'ECG et au Holter-ECG des 24 heures dans une population SQTl génotypée. L'aspect normal était défini comme l'absence de déflexion sur la phase descendante de l'onde T. La morphologie de l'onde T était normale (plus de 90 %) dans la majorité des sujets LQT1 et des témoins à la différence des sujets LQT2 (19 %). En revanche, un aspect en « double bosse » de l'onde T n'a été retrouvé que chez les patients LQT2 (63 %). Cette étude a montré que l'analyse du Holter-ECG aide à la détection de la déformation de l'onde T chez les patients LQT2 permettant d'orienter le généticien vers la recherche d'une mutation dans *HERG*<sup>[12]</sup>.

Par ailleurs, l'adaptation de la fréquence cardiaque est une propriété intrinsèque de la repolarisation ventriculaire. On connaît le rôle important du système nerveux autonome dans le contrôle des anomalies électrophysiologiques du SQTl. Récemment, notre équipe a pu montrer une adaptation anormale de la repolarisation ventriculaire (c'est-à-dire le QTc) à la fréquence cardiaque dans la population LQT1. Il existe une augmentation de la « fréquence dépendance nocturne » chez les patients atteints du SQTl comparés aux sujets contrôles<sup>[18]</sup>.

### ÉTUDE DE LA REPOLARISATION À L'ÉPREUVE D'EFFORT

Une équipe scandinave a étudié les variations de la repolarisation ventriculaire et de la fréquence cardiaque à l'effort et au repos, chez des patients génotypés porteurs d'une mutation dans *KCNQ1* ou *HERG* comparés à des témoins. Les patients LQT1 avaient une diminution de la fonction chronotrope et une augmentation de l'intervalle QT après l'exercice. En revanche, les patients LQT2 avaient un raccourcissement marqué de l'intervalle QT et une fonction chronotrope normale à l'exercice. Ainsi, des critères cliniques à l'effort permettent d'orienter les généticiens vers un gène donné<sup>[33]</sup>.

### ÉTUDE DU MODE DE DÉCLENCHEMENT DES ÉVÉNEMENTS RYTHMIQUES

Le mode de déclenchement des événements rythmiques semble être déterminé génétiquement. Une équipe hollandaise a récemment montré, sur une population génotypée de faible effectif, que le mode de survenue de troubles du rythme (torsade de pointes) et symptômes (syncope, mort subite) était différent suivant les génotypes. En effet, le plus souvent, le mode de survenue d'un événement cardiaque grave en cas de LQT1 est un stress, surtout à l'effort. Les patients LQT2 ont des syncopes ou des troubles du rythme plutôt lors d'une stimulation auditive ou à l'émotion<sup>[40]</sup>. À l'opposé, dans les formes LQT3, les troubles du rythme graves surviendraient plutôt au repos et pendant le sommeil. Ceci pourrait avoir donc des implications diagnostiques mais aussi thérapeutiques<sup>[28]</sup>. Ainsi le clinicien, par l'histoire de la maladie (le mode de survenue du trouble du rythme), peut orienter le généticien.

## Relation phénotype-génotype pour le pronostic

La génétique devrait permettre d'améliorer l'approche thérapeutique et l'évaluation du pronostic pour un enfant ou un adolescent ayant un SQT. Les formes les plus graves semblent être celles qui sont précocement symptomatiques, surtout dans l'enfance [15]. Cependant, il est très difficile d'évaluer le pronostic de cette maladie pour un patient donné. Le siège de la mutation dans le gène est probablement l'un des éléments du pronostic. Récemment, un taux plus élevé de morts subites et de sujets symptomatiques a été noté en cas de mutations dans les domaines transmembranaires du gène *KCNQ1* [5]. Par ailleurs, on sait maintenant que les accidents rythmiques graves surviennent dans des circonstances différentes selon les gènes en cause [22, 35]. Zareba a étudié le pronostic du SQT en fonction du génotype chez 38 familles regroupant 541 patients et les événements cardiaques graves (syncopes, arrêts cardiaques « récupérés » et morts subites avant 40 ans). La létalité a été définie comme le rapport entre le nombre de décès et le nombre d'événements cardiaques. Ceux-ci étaient plus nombreux dans les groupes LQT1 et LQT2 que dans le groupe LQT3. Par ailleurs, l'incidence des événements cardiaques augmente avec la valeur de l'espace QTc et ceci indépendamment du génotype. La mortalité cardiaque était comparable dans les trois groupes, mais la létalité des événements était plus élevée dans le groupe LQT3 [42]. Ainsi, dans les formes LQT1 et LQT2, les patients sont plus souvent symptomatiques mais en meurent peu, alors que dans la forme LQT3, les patients sont moins symptomatiques mais le risque mortel à chaque syncope est plus important [42].

Par ailleurs, une bradycardie est fréquente chez les sujets atteints du SQT et fait même partie des critères diagnostiques. Zareba a montré qu'une fréquence cardiaque anormale pour l'âge, soit trop rapide, soit trop lente, était un facteur de mauvais pronostic. L'influence de l'âge et du sexe sur la gravité du SQT a été étudiée à partir du registre international, chez 479 patients (70 % de femmes) et chez 1 041 membres de leur famille. L'âge de survenue du premier événement clinique était plus précoce chez les garçons que chez les filles, mais après l'âge de 15 ans les femmes étaient plus symptomatiques que les hommes. L'influence de l'âge et du sexe sur le pronostic était significative uniquement dans la forme LQT1 [11].

À la différence de la grossesse, le post-partum est associé à une augmentation du risque de symptômes [21]. Ainsi, il est recommandé de poursuivre le traitement  $\beta$ -bloquant durant la grossesse et le post-partum chez les patientes ayant un SQT. Habituellement, le siège de la mutation responsable du SQT congénital dans les

gènes *KCNQ1* et *HERG* se situe dans les domaines transmembranaires de la protéine formant le canal potassique. Récemment, des mutations ont été identifiées dans les extrémités C- et N-terminales de la protéine de ces canaux potassiques. Une étude française a montré l'importance du siège de la mutation comme facteur pronostique de la maladie.

Sur une population génotypée de 20 familles LQT1 avec 17 mutations différentes dans les domaines transmembranaires, comparée à trois familles ayant des mutations codant pour l'extrémité C-terminale de la protéine, le risque de mort subite ou d'événement cardiaque avant 40 ans était plus important en cas de mutation dans les domaines transmembranaires [5].

## Traitement du syndrome du QT long congénital

Le SQT congénital représente une illustration parfaite de trouble du rythme ventriculaire d'origine adrénergique. C'est pourquoi il est absolument nécessaire de traiter d'emblée par les  $\beta$ -bloquants, et seulement par les  $\beta$ -bloquants, toutes les formes symptomatiques. En effet, il y a une vingtaine d'années, ce syndrome était responsable d'une mortalité rythmique spontanée considérable, de l'ordre de 70 % à 10 ans, survenant habituellement dans les 2 ou 3 premières décennies.

L'utilisation du traitement  $\beta$ -bloquant à partir des années 1975-1980 a permis de diminuer d'un facteur 10 cette mortalité. Le mode d'action comporte un antagonisme direct sur les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques [6]. Les  $\beta$ -bloquants n'entraînent pas la disparition complète des postdépolarisations mais empêchent le déclenchement adrénergique des torsades de pointes. Ainsi, il n'y a pas « normalisation » de l'intervalle QT. Depuis quelques années, certains auteurs insistent sur l'action plus puissante et plus prolongée du nadolol, au sein des  $\beta$ -bloquants, sur les troubles du rythme auriculaire et ventriculaire d'origine adrénergique [41]. Ce  $\beta$ -bloquant pur, non cardiosélectif, ni stabilisant de membrane, bénéficie d'une faible liposolubilité expliquant sa parfaite tolérance neuropsychique chez l'enfant. De plus, l'utilisation d'un produit à demi-vie longue est plus sécurisante car elle couvre tout le nyctémère avec une prise unique, ce qui améliore l'observance du traitement, surtout chez les adolescents [6].

Cependant, une étude multicentrique à partir du registre international du SQT a remis en cause l'efficacité du traitement  $\beta$ -bloquant seul. En effet, cette étude rétrospective sur près de 900 patients traités par  $\beta$ -bloquants sur un suivi de plus de 5 ans a permis de sélectionner 600 patients symptomatiques qui ont un risque spontané six fois supérieur d'événements cardiaques

graves comparés aux patients asymptomatiques et ceci malgré le traitement  $\beta$ -bloquant. Ainsi, près d'un tiers de ces patients, malgré le traitement  $\beta$ -bloquant, ont refait une syncope et 14 % un arrêt cardiaque dans les 5 ans suivant la mise en route de ce traitement. Il existait dans ce groupe de patients de nombreux arrêts de traitement, des posologies insuffisantes de  $\beta$ -bloquants et probablement une réponse au traitement variable selon les gènes en cause. Néanmoins, un certain nombre d'équipes américaines recommandent, pour ces patients à risque, d'avoir recours au défibrillateur implantable [17]. La plupart des équipes européennes, et en particulier les équipes françaises qui n'utilisent pas le même type de  $\beta$ -bloquant, préférant le nadolol au propranolol et utilisant certainement des doses de  $\beta$ -bloquants plus importantes, n'ont pas la même expérience. En effet, il est rare de poser l'indication en France et en Europe d'un défibrillateur implantable lorsque le traitement  $\beta$ -bloquant est bien conduit et respecté. La sympathectomie cervicothoracique gauche, la stimulation cardiaque [14], le défibrillateur automatique implantable, dont l'efficacité est reconnue, doivent être considérés comme des thérapeutiques de deuxième intention. Leur indication doit rester exceptionnelle puisque les  $\beta$ -bloquants à une posologie suffisante sont efficaces dans la majorité des cas. Le traitement est également préventif puisqu'il faut proscrire tout traitement médicamenteux pouvant allonger la durée de l'intervalle QT. Dès le diagnostic effectué, il est remis à l'enfant et aux parents une liste sans cesse mise à jour de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT [9] (tableau I). Par ailleurs, il est impératif que tous les membres de la famille directe soient génotypés afin d'identifier les patients porteurs de la mutation encore asymptomatiques chez qui un traitement préventif par  $\beta$ -bloquants est à discuter.

## Conclusion

Le SQT congénital est une maladie rare mais grave dont la connaissance a largement profité des progrès récents de la biologie moléculaire. Grâce à un traitement  $\beta$ -bloquant à vie, la mortalité subite à 10 ans a diminué de 75 à 5 %. Actuellement, la mortalité est de 0,2 à 0,5 % par an [15]. Dans les années à venir, la génétique devrait permettre la découverte d'autres gènes morbides et d'améliorer la connaissance de la relation gène-fonction. En clinique, il reste à identifier des paramètres diagnostiques plus sensibles que l'allongement de l'intervalle QT sur l'ECG de base et à mieux évaluer le pronostic de la maladie. La collaboration entre généticiens, physiologistes et cliniciens devrait permettre une meilleure compréhension de la relation phénotype-génotype et d'affiner les indications thérapeutiques. Enfin, on devrait mieux comprendre les syndromes apparentés que sont les tachycardies ventriculaires catécholergiques et les syndromes du QT long acquis.

## Références

- [1] Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy K et al. MIRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999; 97 : 175-187
- [2] Ackerman MJ, Claphan DE. Ion channels - Basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997; 336 : 1575-1586
- [3] Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart* 1920; 7 : 353-370
- [4] Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MG. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; 80 : 795-803
- [5] Donger C, Denjoy I, Berthet M. QVL1 C-terminal missense mutation causes forme fruste long QT syndrome. *Circulation* 1997; 96 : 2778-2781
- [6] Hayoun B, Lupoglazoff JM, Magnier S, Denjoy I, Casasoprana A. Syndrome de QT long congénital : indication électorive du traitement bêtabloquant. A propos de 5 observations. *Arch Mal Cœur* 1995; 88 : 737-742
- [7] Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54 : 59-68
- [8] Keating MG, Atkinson D, Dunn C, Timothy KW, Leppert M, Vincent GM. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991; 252 : 704-706
- [9] LeHeuzey JY, Davy JM, Weissenburger J, Guicheney P, Le Marec H, Chevalier P et al. Intervalle QT et médicaments : recommandations pour la prescription des médicaments chez les patients atteints du SQTL congénital. *Arch Mal Cœur* 1998; 91 : 59-66
- [10] Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the QT interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1952; 6 : 378-588
- [11] Locati EH, Zareba W, Moss AJ. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome. *Circulation* 1998; 97 : 2237-2244
- [12] Lupoglazoff JM, Denjoy I, Berthet M, Hainque B, Villain E, Vakcmann G et al. Notched T waves on Holter recordings enhance detection of LQT<sub>2</sub> (HERG) mutations. *Circulation* 2001; 103 : 1095-1101.
- [13] Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270 : 2590-2597
- [14] Moss AJ, Liu JE, Gottlieb S, Locati EH, Schwartz PJ, Robinson JL. Efficacy of permanent pacing in the management of high-risk patients with long QT syndrome. *Circulation* 1991; 84 : 1524-1529
- [15] Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, Mac Cluer J et al. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; 84 : 1136-1144
- [16] Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92 : 2929-2934
- [17] Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long QT syndrome. *Circulation* 2000; 101 : 616-623
- [18] Neyroud N, Maisonblanche P, Denjoy I, Chevret S, Berger C, Dausse E et al. Diagnostic performance of QT interval variables from 24-hour electrocardiography in the long QT syndrome. *Eur Heart J* 1998; 19 : 158-165
- [19] Pinson S, Guichard C, Lenoir D, El Zein L, Nizard P, Bozio A et al. La cardiogénétique en l'an 2000. *Arch Mal Cœur* 2000; 93 : 595-611
- [20] Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999; 99 : 529-533
- [21] Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1998; 97 : 451-456
- [22] Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Schwartz P, Towbin J, Vincent GM. Multiple mechanisms in the long QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. *Circulation* 1996; 94 : 1996-2012
- [23] Romano C, Gemme G, Ponglione R. Arithmie cardiache rare dell'età pediatrica. II: accessi sincopali per fibrillazione ventricolare parossistica. Presentazione del primo cas della letteratura pediatrica italiana. *Clin Pediatr* 1963; 45 : 659-683
- [24] Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. Mechanistic link between an inherited and acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell* 1995; 81 : 299-307
- [25] Schott JJ, Charpentier F, Peltier S, Foley P, Drouin E, Bouhour JB et al. Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25-27. *Am J Hum Genet* 1995; 57 : 1114-1122
- [26] Schwartz PJ, Montemerlo M, Facchini M, Salice P, Rosti D, Poggio G et al. The ST interval throughout the first 6 months of life: a prospective study. *Circulation* 1982; 66 : 496-501
- [27] Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation* 1993; 88 : 782-784
- [28] Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA et al. Long QT syndrome patients with mutations on the SCNA and HERG genes have differential responses to Na<sup>+</sup> channel blockade and to increase in heart rate. Implications for gene specific therapy. *Circulation* 1995; 92 : 3381-3386
- [29] Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetto R et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338 : 1709-1714
- [30] Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S, Robinson JL et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes: KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000; 102 : 1178-1185
- [31] Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Atkinson DL, Keating MT. Molecular basis of the long QT syndrome associated with deafness. *N Engl J Med* 1997; 336 : 1562-1567
- [32] Splawski I, Tristani-Ferouzi M, Lehmann MH, Sanguinetti MC, Keating MT. Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress IKs function. *Nat Genet* 1997; 17 : 338-340
- [33] Swan H, Viitasalo M, Piippo K, Laitinen P, Kontula K, Toivonen L. Sinus node function and ventricular repolarisation during exercise stress test in long QT syndrome patients with KVLQT1 and HERG potassium channel defects. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34 : 823-829
- [34] Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M. The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long QT syndrome. *N Engl J Med* 1992; 327 : 846-852
- [35] Wang Q, Chen Q, Li H, Towbin JA. Molecular genetics of long QT syndrome from genes to patients. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12 : 310-320
- [36] Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, VanRaay TJ et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; 12 : 17-23
- [37] Wang Q, She J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; 80 : 805-811
- [38] Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc* 1964; 54 : 103-106
- [39] Weintraub RG, Gow RM, Wilkinson JL. The congenital long QT syndromes in childhood. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16 : 674-680
- [40] Wilde A, Jongbloed RJ, Doevendans PA, Düran DR, Hauer RN, VanLangen IM et al. Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate HERG-related (LQTS2) patients from KVLQT1-related patients (LQTS1). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 : 327-332
- [41] Zareba W, Moss AJ, LeCessie S, Locati EH, Robinson JL, Hall WJ et al. Risk of cardiac events in family members of patients with long QT syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26 : 1685-1691
- [42] Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ. Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 1998; 339 : 960-965