

LE SYNDROME DU QT LONG CONGÉNITAL

C. GARWEG (1), V. D'ORIO (1), P. MÉLON (2), P. LANCELLOTTI (3), L.A. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : Le syndrome du QT long congénital (SQTL) est une maladie cardiaque héréditaire caractérisée par un allongement de l'intervalle QT supérieur à 440 ms sur l'électrocardiogramme de repos, associé à un risque élevé de survenue d'arythmies ventriculaires malignes (torsades de pointe). Les manifestations cliniques sont la syncope, voire une mort subite. Les gènes impliqués dans la maladie sont tous responsables du codage de sous-unités de canaux ioniques ou de protéines régulant les flux ioniques transmembranaires. Le diagnostic du SQTL peut être difficile chez certains sujets. Nous revoyons l'étiopathogénie ainsi que les moyens diagnostiques et thérapeutiques de ce syndrome.

MOTS-CLÉS : Syndrome du QT long congénital - Génétique - Arythmie ventriculaire - Bêta-bloquant - Défibrillateur cardiaque implantable - Torsade de pointe - Electrocardiogramme

INTRODUCTION

Initialement décrit par Jervell et Lange Nielsen en 1957, ensuite par Romano en 1963 et Ward en 1964 (forme sans surdité associée), le syndrome du QT long congénital (SQTL) est une affection rare associée à un risque d'arythmies ventriculaires malignes (torsades de pointe) pouvant dégénérer en fibrillation ventriculaire entraînant syncopes et mort subite (1). La torsade de pointe (TdP), est une tachycardie ventriculaire polymorphe avec variations caractéristiques de l'axe des QRS autour de la ligne isoélectrique. Elle peut survenir sans modifications rythmiques annonciatrices ou, au contraire, faire suite à une séquence caractéristique appelée intervalles «long-court-long» (Fig.1).

GÉNÉTIQUE

L'allongement de l'intervalle QT est lié à l'existence d'une mutation sur un des gènes impliqués dans la régulation des courants ioniques du potentiel d'action. Les mutations entraînent un allongement du potentiel d'action, lui-même responsable de l'allongement de l'intervalle QT. Actuellement, des mutations ont été identifiées sur 10 gènes différents. Leur péné-

THE LONG QT SYNDROME

SUMMARY : The congenital long QT syndrome (LQTS) is a hereditary cardiac disease characterized by a prolongation of the QT interval > 440 ms at rest ECG associated with a high risk of ventricular arrhythmias (torsade de pointe). Clinical manifestations are syncope and sudden cardiac death. The implicated genes encode cardiac ion channel subunits or proteins involved in modulating ionic currents. The diagnosis of LQTS can be complex in borderline cases. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment are discussed.

KEYWORDS : Congenital long QT syndrome - Genetics - Ventricular arrhythmias - Beta-blockers - Implantable cardioverter defibrillator - Electrocardiogram

trance est de l'ordre de 25% avec une transmission autosomique dominante. Dans un nombre limité de cas, il peut s'agir d'une mutation *de novo*. Les gènes KCNQ1, HERG encore appelés KCHN2 et SCN5A sont impliqués dans les trois formes les plus fréquentes de SQTL, respectivement LQT1, LQT2 et LQT3.

Le LQT1 est la forme la plus fréquente de SQTL (30 à 35% des cas), liée à des mutations sur le gène KCNQ1 localisé sur le chromosome 11p15.5. Hautement exprimé dans le cœur, il intervient dans le courant I_{ks} .

Le Syndrome de Jervell et Lange-Nielsen représente une forme à transmission récessive de LQT1 associée à une surdité congénitale et à un risque élevé de mort subite. Il est caractérisé par une quasi totale inactivation des canaux impliqués dans le courant I_{ks} .

Le LQT2 (25 à 30% des cas) est lié au gène KCNH2 localisé sur le chromosome 7. Ce gène intervient dans le courant I_{kr} qui est responsable de la terminaison du potentiel d'action. Les mutations entraînent un allongement de ce dernier et, par conséquent, de l'intervalle QT.

Le LQT3 est lié à des mutations du gène SCN5A (chromosome 3p21-24) régulant les flux sodiques entrants. Les mutations provoquent un courant sodique permanent et non plus voltage dépendant, ce qui allonge la durée du potentiel d'action cellulaire et le temps de repolarisation.

Récemment, deux équipes européennes distinctes ont identifié dix nouveaux loci impliqués dans le SQTL : cinq d'entre eux codent pour des protéines intervenant dans la repolarisation cel-

(1) Candidat spécialiste (2) Chef de Clinique, (3) Chef de Clinique, Professeur de Clinique, (4) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Cardiologie, CHU de Liège.

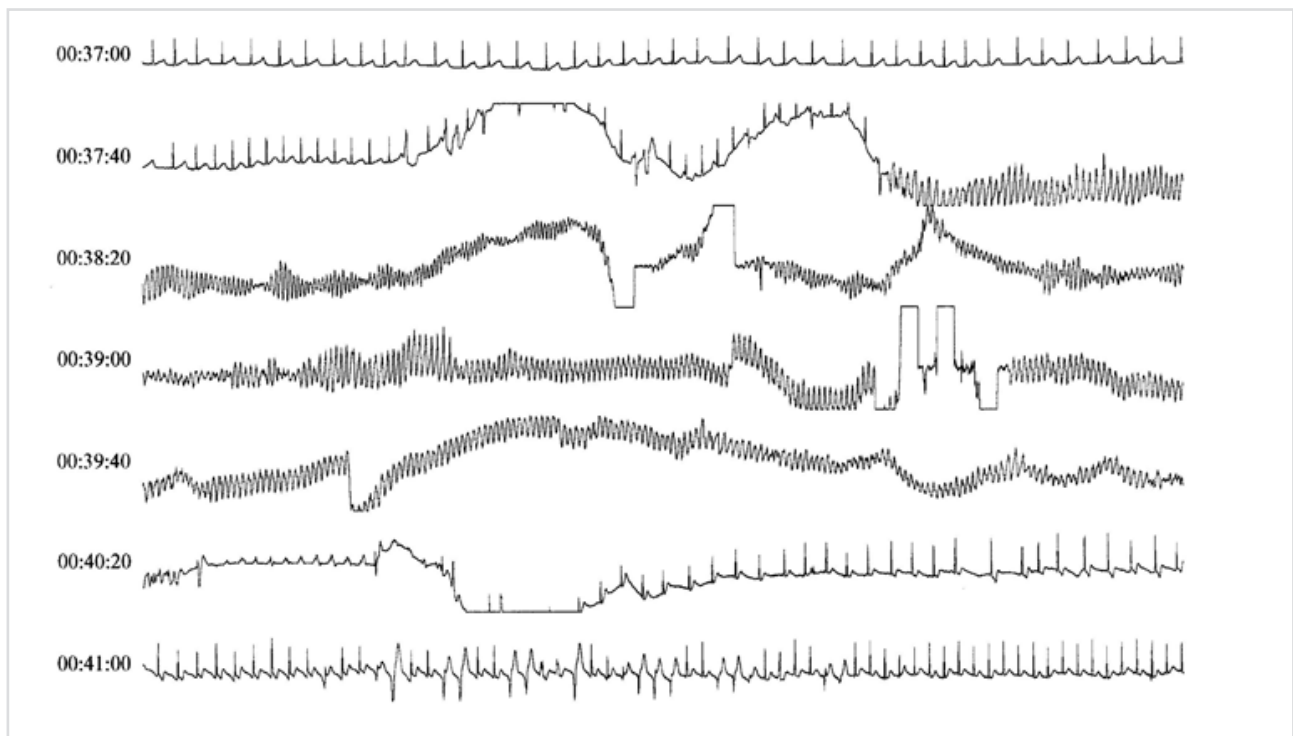


Figure 1. Torsade de pointe (2,5 min) spontanément résolutive chez une jeune patiente atteinte d'un syndrome de QT long.

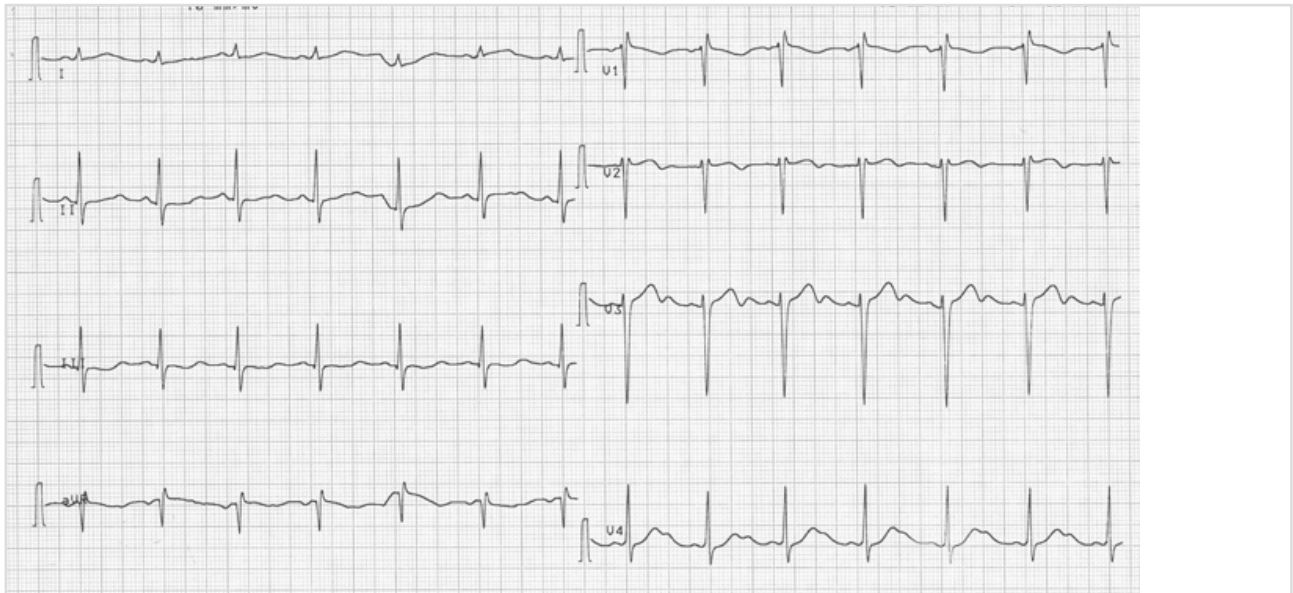


Figure 2. Electrocardiogramme à 12 dérivation obtenu chez la patiente ayant présenté une torsade de pointe montrant un allongement de l'intervalle QT (630 ms) avec ondes T crochetées dans les dérivation précordiales.

lulaire au niveau myocardique. Le rôle exact des cinq autres est encore à l'étude (4, 5).

Actuellement, l'analyse génétique est la pierre angulaire du diagnostic étiologique du SQT, permettant notamment d'orienter le traitement de façon plus précise et efficace et d'identifier les porteurs sains.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Seulement 60 % des individus atteints par le SQT sont symptomatiques. Les syncopes, voire la mort subite, surviennent rarement durant la première année de la vie, mais apparaissent, selon le génotype, dans l'enfance ou l'adolescence, voire à un âge plus avancé. Au moins un

tiers des sujets atteints resteront asymptomatiques toute leur vie tandis que d'autres présenteront quelques syncopes durant l'enfance, puis ensuite, la disparition des symptômes. D'autres présenteront régulièrement des syncopes réparties sur plusieurs années. Dans 12% des cas, la mort subite est la première expression clinique de la maladie. Le mode de déclenchement des arythmies ventriculaires est variable, influencé par l'anomalie génétique sous-jacente : une violente émotion ou un effort physique (fréquemment la natation pouvant entraîner la noyade) pour le LQT1 (68% des cas), une forte stimulation auditive pour le LQT2 (51%) ou au repos, notamment pendant le sommeil, pour le LQT3 (53% des cas) (9). Chez la femme, le post-partum est une période à haut risque de survenue d'arythmie. Le risque dépend du génotype, nettement plus élevé pour le LQT2 que le LQT1. Cette différence est probablement liée aux stimulations auditives et au sommeil perturbé de la maman par le bébé. Dès lors, il est conseillé que l'enfant et la mère dorment séparés, le père étant chargé des interventions nocturnes.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic initial est avant tout basé sur la mise en évidence d'un allongement de l'intervalle QT (Fig. 2). Ce dernier est habituellement mesuré dans les dérivations D2 ou V5 de l'électrocardiogramme. Une durée de QT, corrigée (QTc) pour la fréquence cardiaque selon la formule de Bazett, supérieure à 440 msec est associée à une forte probabilité de SQTL (1). Cette valeur peut être légèrement augmentée pour les femmes (après la puberté) jusqu'à 460 msec. Le diagnostic reste souvent difficile dans la mesure où 2,5% des sujets normaux présentent un allongement de l'intervalle QT et 10-15% des sujets atteints ont un intervalle QT normal. Chez certains patients, l'intervalle QT peut également varier d'un moment à l'autre et être normal de façon intermittente. D'autres anomalies électrocardiographiques peuvent être observées chez les sujets atteints de SQTL. Dans 25% des cas, on retrouve une bradycardie sinusale particulièrement anormale chez le sujet jeune qui présente habituellement une fréquence plus rapide que l'adulte (8). Un bloc auriculo-ventriculaire associé à un pronostic sombre peut également être rencontré. Enfin, il est possible d'observer un bloc auriculo-ventriculaire 2:1 qui correspond à un bloc auriculo-ventriculaire fonctionnel lié à une repolarisation trop longue par rapport à la fréquence sinusale rapide. Il résulte de la sur-

TABEAU I. SCORE DE PROBABILITÉ DE LA PRÉSENCE D'UN SYNDROME DE QT LONG CONGÉNITAL SELON SCHWARTZ ET AL.

Critères électrocardiographiques		Points
QTc	>480 ms	3
	460-470 ms	2
	450-459 ms	1
Torsade de pointe		2
Morphologie de l'onde T variable		1
Onde T biphasique dans 3 dérivations		1
Bradycardie rapportée à l'âge		0,5
Histoire clinique		
Syncope	Liée à un stress	2
	Sans stress	1
Surdité congénitale		0,5
Antécédents familiaux		
Sujets SQTL connus		1
Mort cardiaque subite avant 30 ans		0,5
Score ≤ 1 : faible probabilité de SQTL		
Score >1 et < 3 : probabilité intermédiaire de SQTL		
Score >3,5 : probabilité élevée de SQTL		

venue de l'onde P pendant la période réfractaire ventriculaire (3).

L'analyse morphologique de l'onde T montre des aspects spécifiques pour les trois principales formes de SQTL. Dans la forme LQT1, la morphologie de l'onde T est monophasique avec une base élargie, mais «normale». En cas de LQT2, l'onde T est de faible amplitude. Pour le LQT3, l'intervalle ST est très allongé avec une onde T tardive de grande amplitude (3). L'onde T peut être crochétée. Elle peut également présenter des variations d'amplitude et de polarité (alternance de l'onde T) au cours d'un effort, d'une émotion, ou dans la période qui précède le déclenchement d'une TdP. Cette alternance témoigne d'une grande instabilité électrique et d'un risque accru d'arythmie. Le comportement de l'intervalle QT au cours de l'effort est également évocateur. Dans le LQT1, l'intervalle QT ne se raccourcit pas au cours de la tachycardisation liée à l'exercice. Il en va de même lors de la perfusion d'épinéphrine, ce qui permet notamment de démasquer les porteurs asymptomatiques. A l'inverse, l'intervalle QT présente, au cours de l'effort, un raccourcissement plus marqué chez les patients LQT3 que chez les sujets normaux. Ceci explique que le déclenchement d'une arythmie maligne survient lors de la stimulation sympathique (effort ou émotion) chez les patients LQT1 et au repos ou au cours du sommeil, chez les patients LQT3.

Dans de nombreux cas, le diagnostic est difficile. Lors du premier contact avec un patient,

TABEAU II. LISTE DES MÉDICAMENTS ALLONGEANT L'INTERVALLE QT

Médicaments contre les maladies cardio-vasculaires	Principe actif	Nom commercial
	Dobutamine Dopamine Ephédrine Epinéphrine Flécaïnide Indapamide Isradipine Norépinéphrine Sotalol	Dobutrex® Dopamine® Ephédrine® Adrénaline®, Epipen® Tambocor®, Apocard® Fludex® Lomir® Levophed® Sotalax®
Médicaments contre les maladies neuro-psychiatriques	Principe actif	Nom commercial
	Amantadine Amitriptyline Hydrate de chloral Citalopram Clomipramine Clozapine Doxépine Dropéridol Fluoxétine Flupentixol Galantamine Halopéridol Imipramine Lévomépromazine Lithium Méthadone Méthyphénidate Nortriptyline Olanzapine Paroxétine Quétiapine Risperidone Sertindol Sertraline Tizanidine Venlafaxine	Amantan® Redomex® Chloraldurat®, Medianox® Cipramil® Anafranil® Léponex®, Clopin® Sinequan® Prozac®, Prosimed® Fluanxol®, Deanxit® Reminyl® Haldol® Tofranil® Nozinan® Priadel®, Maniprex® Concerta® Nortrilen® Zyprexa® Seroxat® Séroquel® Risperdal® Serdolect® Serlain® Sirdalud® Efexor®
Médicaments anti-infectieux	Principe actif	Nom commercial
	Azithromycine Ciprofloxacine Clarithromycine Erythromycine Lévofloxacine Moxifloxacine Ofloxacine Roxithromycine Triméthoprime-Sulfaméthoxazole Foscarnet Chloroquine Méfloquine Pentamidine Fluconazole Itraconazole Kétoconazole Voriconazole	Zithromax® Ciproxine® Biclar® Erythrocin® Tavanic® Avelox® Tarivid® Rulid® Bactrim® Foscavir® Nivaquine® Lariam® Pentacarinat® Diflucan® Sporanox® Nizoral® Vfend®
Médicaments utilisés dans la pathologie respiratoire	Principe actif	Nom commercial
	Salbutamol Salmétérol	Ventolin® Sérévent®, Sérétide®

Suite : Médicaments utilisés dans la pathologie respiratoire	Principe actif	Nom commercial
	Terbutaline	Bricanyl®
Médicaments utilisés dans la pathologie digestive	Principe actif	Nom commercial
	Dompéridone Granisétron Octréotide Ondansétron Sibutramine	Motilium® Kytril® Sandostatine® Zofran® Reductil®
Médicaments divers	Principe actif	Nom commercial
	Alfuzosin Phényléphrine Pseudoéphédrine Solifénacine Sunutimib Tacrolimus Tamoxifène Toltérodine Vardénafil	Xatral® Phényléphrine® Rinomar® Vésicare® Sutent® Prograf® Nolvadex® Détrusitol® Lévitra®
La liste est disponible sur le site www.qtdrug.com		

la probabilité de diagnostic de SQTL peut être estimée en calculant un score de certitude basé sur des paramètres électrocardiographiques et cliniques établis par Schwartz et al. (Tableau I). Sa valeur reste limitée, avec 5 à 10 % de faux négatifs. De toute évidence, il ne permet pas de diagnostiquer les porteurs sains, la certitude du diagnostic étant assurée de nos jours par la biologie moléculaire.

PRONOSTIC

Dès l'instauration du traitement adéquat, le pronostic des patients avec SQTL est bon à l'exception néanmoins de ceux atteints du syndrome de Jervell et Lange-Nielsen et de LQT3 avec un bloc auriculo-ventriculaire 2:1 et de survenue précoce d'arythmie (3). Priori et al. (6) ont proposé une stratification du risque de survenue du premier événement cardiaque avant l'âge de 40 ans sous la forme d'une pyramide. Ils se sont basés sur une population italienne de 647 patients SQTL dont le génotype est connu. Le groupe avec le plus haut risque (>50%) comprend les patients LQT3 de sexe masculin et les patients LQT1 et LQT2 dont la durée du QTc est supérieur à 500 msec (6). Pour les apparentés de premier degré, le fait que le sujet atteint soit de sexe féminin représente un facteur de mauvais pronostic pour les géniteurs tandis que pour la fratrie, le risque est lié à la durée du QTc du sujet atteint (7). La localisation de la mutation semble également jouer un rôle dans la sévérité du SQTL.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il n'est généralement évoqué que dans les formes frustes, en l'absence d'un allongement évident de l'intervalle QT. En cas de syncope, il faut envisager la syncope vaso-vagale, l'hypotension orthostatique, la dysplasie arythmogène du ventricule droit, la cardiomyopathie hypertrophique, les tachycardies ventriculaires notamment catécholergiques, le syndrome du QT long acquis et la crise d'épilepsie.

L'allongement acquis de l'intervalle QT est secondaire à la présence de désordres ioniques ou à l'administration de traitements susceptibles d'allonger l'intervalle QT (anti-arythmiques de classe Ia et III, substances psychotropes, antihistaminiques et autres agents anti-infectieux). Ces traitements sont d'ailleurs contre-indiqués ou fortement déconseillés chez les sujets atteints de SQTL et les porteurs sains. Le Tableau II reprend la liste des principaux médicaments incriminés vendus en Belgique.

TRAITEMENT

Les bêta-bloquants sont la pierre angulaire du traitement du SQTL chez les sujets symptomatiques. En effet, la stimulation sympathique représente la gâchette de déclenchement de la majorité des TdP. Néanmoins, il reste des cas pour lesquels l'arythmie se déclenche durant les périodes de repos, au cours du sommeil ou lors d'un changement d'état. Ceci explique que l'efficacité des bêta-bloquants est maximale dans le LQT1, variable dans le LQT2 et faible ou inexistante dans le LQT3. L'échec du traitement est souvent lié à un manque de compliance, fréquemment rencontré chez les sujets jeunes. Pour cette raison, la préférence sera donnée aux molécules à longue durée d'action. L'école française recommande particulièrement le nadolol (Corgard®).

Tenant compte du risque de 12% de mort subite comme première manifestation du SQTL, les bêta-bloquants devraient être prescrits à tous les sujets atteints, même asymptomatiques. Néanmoins, il existe des exceptions. Les patients LQT1 asymptomatiques de plus de 20-25 ans et les adultes avec un QTc < 500 ms ont peu de risque de devenir symptomatiques. Les sujets atteints de SQTL avec un QTc normal (<400ms) ont également un risque faible, rendant le traitement optionnel. A l'inverse, les femmes LQT2 restent à risque toute leur vie et doivent donc être traitées.

De toute évidence, les activités sportives sont à proscrire dans le LQT1 et le LQT2. Pour les

raisons invoquées plus haut, ce n'est pas le cas dans le LQT3.

Prônée par Schwartz, la stellectomie ou dénervation sympathique cardiaque gauche (ablation du premier ganglion stellaire gauche) peut être proposée en cas de persistance d'épisodes de TdP sous bêta-bloquant.

L'implantation d'un défibrillateur cardiaque est justifiée en cas de mort subite, sur requête spécifique du patient correctement informé face au risque encouru, ou en cas de persistance d'épisodes de TdP sous traitement par bêta-bloquant associé à une stellectomie. La décision d'implantation d'un défibrillateur doit prendre en compte les limites du traitement, mais également ses contraintes, en particulier, chez les sujets jeunes. Il faut rappeler que le défibrillateur n'interrompt pas nécessairement les TdP qui, dans la majorité des cas, s'arrêtent spontanément comme en témoigne la survenue de nombreux épisodes de syncopes sans autre conséquence chez de nombreux patients. La libération massive de catécholamines induite par la peur et la douleur liée au déclenchement du défibrillateur chez un patient conscient peut favoriser le déclenchement de nouveaux épisodes de TdP créant un cercle vicieux. Au cours de leur vie, les sujets jeunes seront soumis à de nombreux remplacements de boîtier et, parfois, de sondes en cas de fracture. L'impact psychologique du défibrillateur peut être dramatique chez certains jeunes patients par la simple présence de l'appareil, mais également par son fonctionnement parfois inapproprié.

CONCLUSION

Le SQTL est une affection rare dont le diagnostic engendre une réaction émotionnelle importante chez le malade et son entourage. Le traitement a pour but d'assurer une protection optimale du patient tout en préservant sa qualité de vie. Pour cette raison, la prise en charge est pluridisciplinaire, associant le cardiologue, le généticien et un psychologue. Le génotypage permet une stratification optimale du risque. Chez le sujet symptomatique, le traitement initial repose sur la prescription d'un bêta-bloquant suivi éventuellement de la stellectomie. L'implantation d'un défibrillateur cardiaque est proposée en cas de mort subite réanimée, après échec du traitement par bêta-bloquant et stellectomie ou requête spécifique du patient ou de ses parents. La transmission de la maladie selon un mode autosomique dominant justifie la réalisation systématique d'une enquête familiale avec l'instauration d'un traitement par bêta-bloquant chez les sujets asymptomatiques dont l'intervalle QTc est > 500 ms.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chiang CE, Roden DM.— The long QT syndromes : genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **36**, 1-12.
2. Crotti L, Celano G, Dagradi F, et al.— Congenital long QT syndrome. *Orph J Rare Dis*, 2008, 3 :18 DOI : 10.1186
3. Spawski I, Shen J, Timothy K, et al.— Spectrum of mutations in long QT syndrome genes : KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1 and KCNE2. *Circulation*, 2000, **102**, 1178-1185.
4. Newton-Cheh C, Eijgelsheim M, Rice KM, et al.— Common variants at ten loci influences QT interval duration in the QTGEN study. *Nat Gen*, 2009, **41**, 399-406.
5. Pfeufer A, Sanna S, Arking DE, et al.— Common variants at ten loci influences QT interval duration in the QTSCD study. *Nat Gen*, 2009, **41**, 407-414.
6. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al.— Risk stratification in the long QT syndrome. *N Eng J Med*, 2003, **348**, 1866-1874.
7. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al.— Influence of the genotype on the clinical course of the long QT syndrome. *N Eng J Med*, 1998, **339**, 960-965.
8. Swan H, Viitasalo M, Piipo K, et al.— 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.
9. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al.— Genotype phenotype correlation in the long QT syndrome : specific triggers for life threatening arrhythmias. *Circulation*, 2001, **103**, 89-95.
10. Takenaka K, Ai T, Shimizu W, et al.— Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT 1 and LQT2 forms of the long QT syndrome. – *Circulation*, 2003, **107**, 838-844.
11. Khan IA.— Long QT syndrome : diagnosis and management. *Am Heart J*, 2002, **143**, 7-14.
12. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.— Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long QT syndrome. *Circulation*, 2000, **101**, 616-623.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr. L. Piérard, Service de Cardiologie, CHU de Liège,
4000 Liège, Belgique.
E-mail : lpierard@chu.ulg.ac.be