

CENTRE DE RÉFÉRENCE DES MALADIES
RYTHMIQUES HÉRÉDITAIRES

Le syndrome du QT long



Description clinique de la pathologie

Le Syndrome du QT long (SQTL) congénital est caractérisé par une anomalie de la repolarisation ventriculaire, se traduisant par un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG de base (Figure 1). Ce défaut de repolarisation favorise la survenue d'arythmies ventriculaires polymorphes et en particulier des torsades de pointes pouvant aboutir à la mort subite par fibrillation (Figure 2).

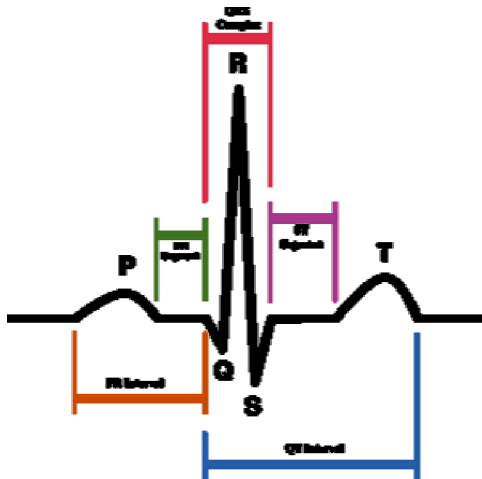


Figure 1 : Représentation schématique d'un ECG de base avec ses différentes ondes et intervalles.

www.paramedecine101.blogspot.com

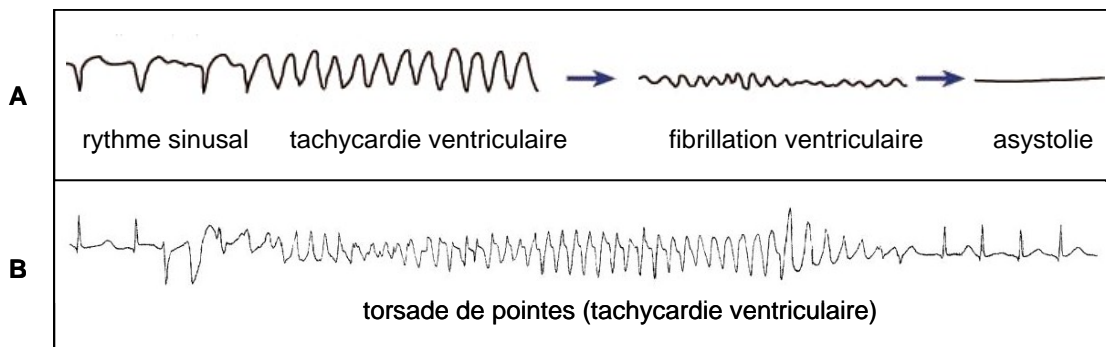


Figure 2 : Mécanismes de la mort subite cardiaque par arythmie ventriculaire

A : La tachycardie ventriculaire (TV monomorphe ou polymorphe, complexes QRS larges, fréquence cardiaque rapide) peut dégénérer en fibrillation ventriculaire (FV, perte de toute activité électrique organisée des ventricules) et causer la mort par asystolie. Modifié d'après [Huikuri et al., 2001].

B : Les torsades de pointes décrivent une sorte de torsion autour de la ligne isoélectrique. Elles sont liées à un phénomène de réentrée ventriculaire (désynchronisation des périodes réfractaires des cellules myocardiques), causée par une bradycardie importante ou un allongement de l'intervalle QT.

Modifié d'après [Napolitano et Priori, 2002]

Quatre phénotypes cliniques du Syndrome du QT long ont été définis :

- Le **Syndrome de Romano-Ward** pour la forme autosomique dominante.
- Le **Syndrome de Jervell et Lange-Nielsen** pour la forme récessive plus grave et plus rare (1/50 000), où une surdité est associée.
- Le **Syndrome d'Anderson**, encore plus rare, où le SQTL est associé à d'autres arythmies, une paralysie périodique et des malformations.

- Le **Syndrome de Timothy** caractérisé par un SQTl sévère, des malformations cardiaques et somatiques et associé à l'autisme.

Il existe également des formes acquises du SQTl qui sont plus fréquentes que le SQTl congénital. Elles sont liées à la prise de drogues ou à des anomalies cardiaques structurales.

Epidémiologie

La prévalence du Syndrome du QT long varie entre **1 individu sur 2000 et 1 individu sur 5000** selon les études.

Une **prédominance féminine** est observée dans toutes les études de grandes cohortes, environ 2/3 des patients présentant un QT long sont des femmes. Physiologiquement, leur intervalle QT est plus long que celui des hommes mais les causes de cette inégalité sont peu connues. Les femmes auraient une réserve de repolarisation moins importante que les hommes, elles disposent de moins de potassium dans la cellule retardant ainsi la repolarisation. Une composante hormonale est également avancée puisque avant la puberté on ne constate pas de différence entre les intervalles QT des deux sexes.

Le syndrome du QT long touche essentiellement le sujet jeune.

Les symptômes

Les symptômes sont des malaises, des syncopes (perte soudaine de conscience) ou encore la mort subite. La mort subite survient suite à une tachycardie ventriculaire polymorphe paroxystique, entrecoupées de retours en rythme sinusal, ayant toutes les caractéristiques des torsades de pointes. Les syncopes apparaissent habituellement lors d'un effort physique, d'une émotion, d'un stress sonore mais peuvent aussi apparaître au repos. Les formes acquises du syndrome du QT long apparaissent suite à la prise de certains médicaments.

Les symptômes peuvent survenir chez le nourrisson mais sont généralement observés entre la préadolescence (10 ans) et l'âge adulte (30 ans). Les épisodes syncopaux sont souvent mal diagnostiqués, interprétés comme un évanouissement banal (malaise vagal). Une erreur courante de diagnostic est l'association de ces symptômes à l'épilepsie.

Le diagnostic clinique

Ce syndrome est caractérisé par la présence d'un espace QT allongé à l'électrocardiogramme. La valeur de l'intervalle QT varie selon la fréquence cardiaque et doit être normalisée afin de pouvoir la comparer, c'est ce qu'on appelle le QT corrigé ou QTc. L'intervalle QT est considéré comme allongé lorsqu'il est supérieur à 440 ms pour un homme et 460 ms pour une femme. Le risque rythmique est d'autant plus important que la période QT est allongée.

Cependant, l'identification du phénotype est beaucoup plus complexe. En effet, l'espace QTc peut varier d'un moment à l'autre chez un même sujet. Ceci incite à répéter les électrocardiogrammes avant de s'assurer du phénotype des membres d'une famille porteuse de l'anomalie. Outre l'allongement anormal de l'intervalle QT, il existe souvent des modifications de la morphologie de l'onde T qui peuvent aussi varier dans le temps. La morphologie de l'onde T est un indicateur du gène muté.

L'allongement du QT chez les sujets atteints évolue au cours de la vie et peut se normaliser à l'âge adulte notamment chez les hommes.

La fréquence cardiaque et le tonus neurovégétatif sont de puissants modulateurs de la repolarisation ventriculaire et il semble que cette modulation soit différente chez les sujets sains et atteints. L'étude de la variation du QT, à l'effort ou lors d'enregistrements continus par la méthode Holter, peut aider au diagnostic clinique.

L'origine génétique du Syndrome du QT long

Le Syndrome du QT long congénital est d'origine génétique et se transmet selon 2 modes :

- autosomique dominant (Syndrome de Romano Ward) : Cette forme représente 95% des cas de SQT. La pathologie peut être transmise à la descendance avec un risque de 50% à chaque enfant.
- autosomique récessif (Syndrome de Jervell-Lange et Nielsen). Dans cette forme rare, les 2 parents sont porteurs d'une anomalie génétique et présentent un risque de 25% de transmettre ces 2 anomalies à l'enfant.

Les patients présentant un SQT ont un cœur structurellement normal, le dysfonctionnement est uniquement d'origine électrique. Cette pathologie est causée par des mutations dans des gènes codant des canaux ioniques impliqués dans l'activité électrique cardiaque et ainsi que dans des gènes codant des protéines non canalaire.

A l'heure actuelle, plus de 600 mutations ont été décrites sur 13 gènes (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNJ2*, *CACNA1C*, *KCNJ5*, *ANKB*, *KCNE1*, *KCNE2*, *CAV3*, *SCN4B*, *AKAP9* et *SNTA1*)

Chez 70 à 75% des patients, des mutations sont retrouvées dans les 3 gènes majeurs du Syndrome du QT long : ***KCNQ1 (LQT1)***, ***KCNH2 (LQT2)*** et ***SCN5A (LQT3)***, responsables des courants potassiques et sodiques cardiaques. Les 10 autres gènes mineurs contribuent à environ 5% des mutations identifiées. On estime approximativement que 20 à 25% des patients ont un diagnostic moléculaire négatif, c'est-à-dire qu'aucune mutation n'est identifiée dans les gènes connus.

Le SQT est probablement la pathologie rythmique héréditaire où la relation génotype-phénotype est la mieux établie. Cette connaissance des liens entre le gène impliqué et la maladie permet une meilleure prise en charge des patients symptomatiques mais aussi des apparentés « pré-symptomatiques ». En effet, à chaque type de SQT, de 1 à 13, un gène est associé, un élément déclencheur d'arythmie décrit et parfois une thérapie adaptée. Un tracé électrocardiographique typique peut orienter le diagnostic moléculaire vers le séquençage d'un gène précis en première intention.

Le diagnostic moléculaire ou test génétique

Ce type de diagnostic consiste en une prise de sang suivie d'une extraction de l'ADN. L'ADN va ensuite permettre de rechercher une mutation dans le gène suspecté en fonction de la morphologie de l'onde T. Malgré une très bonne connaissance des origines génétiques de ce syndrome, 20-25% des malades n'ont pas de mutation dans ces gènes, ce qui suppose que la mutation se trouve dans un autre gène qui n'est pas encore connu à ce jour.

Le test est d'abord réalisé chez le cas index de la famille, si une mutation est identifiée, elle sera ensuite recherchée chez les autres membres atteints de la famille. La réalisation de ce test peut prendre plusieurs mois.

Ce diagnostic moléculaire donnera un atout précieux au cardiologue, qui pourra ensuite adapter la surveillance cardiologique en fonction du statut génétique et clinique. En effet, le traitement sera différent en fonction du gène muté.

Les traitements

Les objectifs du traitement du syndrome du QT long congénital sont de prévenir la survenue des troubles du rythme ventriculaires responsables des accidents syncopaux et de mort subite.

Le traitement du syndrome du QT long congénital qui est basé sur l'expérience clinique et sur les mécanismes de déclenchement des troubles du rythme, repose essentiellement sur les bêta-bloquants, à l'exception du sotalol qui est contre-indiqué du fait de son effet propre sur la repolarisation. Les bêta-bloquants réduisent de manière importante et significative la survenue de syncopes et de mort subite.

Les premiers symptômes de la pathologie pouvant être une mort subite, il est conseillé d'administrer un traitement bêta-bloquant aux patients asymptomatiques.

Les patients ne répondant pas à ce traitement se voient confrontés à la décision de l'implantation d'un défibrillateur automatique.

Rôle du défibrillateur automatique implantable (DAI)

Le défibrillateur a pour but de surveiller l'activité électrique cardiaque et d'administrer un choc en cas de trouble du rythme sévère.

Mise en place du DAI

Le défibrillateur est le plus souvent implanté sous anesthésie locale, sous la peau juste au dessous la clavicule droite ou gauche. Les sondes sont positionnées dans les cavités cardiaques sous contrôle radiologique, puis connectées au boîtier. En fin de procédure, le fonctionnement de la fonction de défibrillation est testé au cours d'un brève anesthésie générale. Un trouble du rythme ventriculaire soutenu est déclenché par stimulation électrique cardiaque rapide. Le boîtier doit alors le détecter et délivrer un choc électrique approprié et efficace. L'intervention dure généralement 1 à 2 heures environ.

Les complications liées au DAI

Les complications associées à l'implantation du DAI sont une infection locale, des hématomes ou encore un déplacement ou une rupture de sonde.

La complication rencontrée le plus fréquemment est la délivrance d'un choc électrique inapproprié, c'est-à-dire, non justifié par la survenue d'un trouble du rythme ventriculaire. Ces chocs sont inconfortables, voir douloureux pour le patient et peuvent avoir un retentissement psychologique. Il est donc important que le patient soit correctement informé de ces complications.

Chez les patients présentant un SQTL, il faut proscrire tout traitement pouvant prolonger la durée de l'espace QT. Les médicaments potentiellement dangereux sont très nombreux, souvent banaux (antibiotiques, antiallergiques, antifongiques, antipsychotiques...). Une liste de médicaments contre-indiqués sera fournie aux patients.

Liste des médicaments contre-indiqués

Les anti-arythmiques

Classe 1:

- Ajmaline
- Cibenzoline
- Dihydroquinidine
- Disopyramide
- Encainide
- Flecainide
- Mexiletine
- Pirmenol
- Procainamide
- Propafenone
- Quinidine

Classe 3:

- Almokalant
- Amiodarone
- Azimilide
- Bretylium
- Dofetilide
- Dronedarone
- d-sotalol
- ersentilide
- ibutilide
- nifekalant
- sematilide
- sotalol
- terikalant

Les anti-angoreux/vasodilateurs

- bepridil
- lidoflazine
- prenylamine
- ranolazine
- terodiline
- vardenafil

Les anti-hypertenseurs

- indapamide
- isradipine
- moexipril/hydrochlorthiazide
- nifedipine

Les antihistaminiques

- astemizole
- azelastine
- diphenhydramine
- ebastine
- hydroxyzine
- terfenadine

Les agonistes et abtagonistes de la Serotonine

- cisapride
- dolasetron
- granisetron
- ketanserine
- ondansetron

Les antibiotiques

Macrolide:

- Azithromycine
- Clarithromycine
- Erythromycine
- Roxithromycine
- spiramycine
- telithromycine

Quinolones :

- Ciprofloxacin
- Gatifloxacin
- Gemifloxacin
- Grepafloxacin
- levofloxacin
- moxifloxacin
- Ofloxacin
- sparfloxacin

Antifongiques:

- Cotrimoxazole
- fluconazole (itraconazole)
- ketoconazole
- voriconazole

Autres:

- Pentamidine
- triméthoprim sulfa (bactrim)

Antiviral:

- foscarnet (HIV)

Antipaludique

- amantidine
- Chloroquine
- Halofantrine
- quinine

Les anti-dépresseurs

- | | | |
|--------------------|-------------------|----------------|
| • amitriptyline | • thioridazine | • mesoridazine |
| • amoxapine | • trifluoperazine | • methadone |
| • clomipramine | • atomoxetine | • paroxetine |
| • desipramine | | • pericycline |
| • doxepin | • citalopram | • pimozone |
| • imipramine | • clozapine | • quetiapine |
| • nortriptyline | • droperidol | • risperidone |
| • protriptyline | • fluoxetine | • sertindole |
| • trimipramine | • haloperidol | • sertraline |
| • chlorpromazine | • levomethadyl | • trazodone |
| • fluphenazine | • lithium | • venlafaxine |
| • prochlorperazine | • maprotiline | • zimeldine |
| | | • ziprasidone |

Les anti-convulsifs

- Felbamate
- fosphenytoin

Les Anti-migraineux

- naratriptan
- Sumatriptan
- zolmitriptan

- alfuzosine
- chloral hydrate
- clobutinol
- domperidone
- galantamine
- octreotide
- organophosphates

Les Stimulants

- adrenaline (epinephrine)
- amphetamine
- cocaine
- dexmethylphenidate
- dobutamine
- dopamine
- ephedrine
- fenfluramine
- isoprenaline (isoproterenol)
- levalbuterol
- metaproterenol
- methylphenidate
- midodrine
- norepinephrine (noradrenaline)
- phentermine
- phenylephrine
- phenylpropanolamine
- pseudoephedrine
- ritodrine
- salbutamol (albuterol)
- salmeterol
- sibutramine
- terbutaline

Les Anti-cancereux

- arsenic trioxide
- geldanamycin
- sunitib
- tacrolimus
- tamoxifen

Autres

- perflutren lipid microspheres
- probucol
- solifenacine
- tizanidine
- tolterodine
- vasopressine

Liste des sports contre-indiqués

Les sports de compétition sont interdits chez les patients atteints d'un syndrome du QT long. La natation et la baignade sont à proscrire.

Certains sports peuvent parfois être autorisés en compétition : golf, tir à l'arc, billard. Le sport de loisir reste autorisé. Cependant, une discussion individuelle avec le cardiologue sur la pratique d'une activité sportive est essentielle. Le cardiologue apportera ses recommandations au cas par cas en fonction du bilan cardiologique et des symptômes.

La surveillance cardiologique

Les patients doivent surveiller l'apparition de tout nouveau symptôme et le signaler à leur cardiologue. Il est nécessaire de réaliser un ECG tous les ans, même en absence de symptôme. Le suivi annuel en consultation permet de vérifier le dosage et l'efficacité du traitement bêta-bloquant.

Les patients porteurs d'un défibrillateur automatique doivent être suivis en consultation tous les 6 mois. Ils doivent également venir consulter leur cardiologue rapidement si un choc électrique a été délivré par leur appareil.

Le dépistage familial

La transmission du syndrome du QT long congénital de type Romano-Ward se fait sur un mode autosomique dominant, ce qui signifie que le patient malade a 50% de risque de transmettre la pathologie à chacun de ses enfants. De plus, dans le cas des formes familiales, le syndrome a été transmis par l'un des 2 parents. La pathologie a également pu être transmise aux frères et sœurs du malade.

Etant donné que **le premier symptôme du SQTl est souvent la mort subite**, il est nécessaire de réaliser un **dépistage dans la famille** du patient malade, alors appelé « cas index » ou « propositus » (c'est le premier patient de la famille à avoir été diagnostiqué). Ce dépistage a pour but d'éviter la survenue de mort subite illégitime.

Il concerne dans un premier temps les apparentés au 1^{er} degré, c'est-à-dire les **parents, frères et sœurs, et enfant du cas index**. Le dépistage comporte un examen clinique et un électrocardiogramme. Cette enquête familiale se poursuivra aux apparentés du 1^{er} degré des autres patients diagnostiqués.

Le dépistage peut être réalisé très tôt dans l'enfance. S'il conduit à l'identification d'un syndrome du QT long chez l'enfant, le traitement bêta-bloquant doit être initié dès cet âge.

Les recherches en cours sur le syndrome du QT long

L'institut du thorax, en collaboration étroite avec le centre de référence nantais, mène de nombreuses recherches sur le syndrome du QT long afin d'identifier l'origine génétique de cette pathologie chez les patients présentant un diagnostic moléculaire négatif. D'autres projets de recherches en cours ont pour objectif de mettre en évidence des variations génétiques qui pourraient moduler l'effet des mutations déjà identifiées. L'identification de ces modulateurs permettrait de définir plus finement le risque de mort subite chez chaque individu.

La recherche a permis de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie et d'adapter le traitement en fonction du gène muté. Cependant, un grand nombre de questions restent en suspens. La réalisation de banques de données cliniques associées à des collections biologiques (ADN, biopsies cardiaques...) permettra d'identifier de nouveaux facteurs de risques et participera au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Les contacts utiles

Le centre de référence pour la prise en charge des troubles du rythme héréditaires de Nantes

www.chu-nantes.fr, Rubrique Maladies rythmiques

Pr. Vincent PROBST, Cardiologue référent

Pr. Hervé LE MAREC, Cardiologue et Directeur de l'institut du thorax

Christine FRUCHET, Infirmière de recherche clinique, 02 40 16 57 14

Vous pouvez poser vos questions à l'adresse suivante [**cardio.genetique@chu-nantes.fr**](mailto:cardio.genetique@chu-nantes.fr)
Notre équipe fera son possible pour vous apporter une réponse dans les meilleurs délais.

Orphanet : site de l'INSERM fournissant des informations pratiques sur les maladies orphelines

www.orpha.net

Association de malades

Bien vivre avec le QT Long :

<http://asso.orpha.net/QTlong/cgi-bin/>

<http://www.facebook.com/group.php?gid=137191833176>

<http://www.qtlong.com/>

Forum d'échange et d'entraide : <http://syndromeqtlong.forumsdediscussions.com/>