

# CARDIOLOGIE

## Conférences scientifiques

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES  
SCIENTIFIQUES DE LA DIVISION DE  
CARDIOLOGIE, HÔPITAL ST. MICHAEL'S,  
UNIVERSITÉ DE TORONTO

## Le syndrome du QT long

Par FAYEZ BOKHARI, M.D., FRCPC et PAUL DORIAN, M.D., FRCPC

### Une histoire de cas

Une patiente de 27 ans est adressée pour l'évaluation de multiples épisodes de perte de conscience. Elle a commencé à souffrir de syncope environ à l'âge de 19 ans, initialement une ou deux fois par an, mais 5 fois au cours de l'année passée. Un neurologue a diagnostiqué des crises d'épilepsie et lui a administré des anticonvulsivants. Les épisodes syncopaux surviennent habituellement sans avertissement, la patiente étant inconsciente pendant quelques minutes, mais se sentant bien après. Elle ne présente pas de symptômes prodromiques. À plusieurs occasions, elle s'est évanouie après avoir entendu la sonnerie du téléphone ou avoir été réveillée par l'alarme d'un réveil. Que feriez-vous maintenant ? Quels conseils lui donneriez-vous ?

La mort cardiaque subite (MCS) affecte plus de 300 000 personnes chaque année aux États-Unis uniquement<sup>1</sup>, touchant principalement les patients âgés atteints de coronaropathie. Cependant, une minorité importante de ces décès sont dus à une affection traitable et pouvant souvent être prévenue appelée « le syndrome du QT long » (SQTL). Le SQTL est caractérisé par un espace QT prolongé sur l'ÉCG de surface, des tachycardies ventriculaires polymorphes, des syncopes récurrentes et possiblement, la mort cardiaque subite. Il peut être acquis ou familial. Le concept traditionnel que le SQTL congénital et acquis sont deux entités cliniques distinctes a été remis en question par la découverte récente de liens existant entre les deux troubles. Dans ce numéro de *Cardiologie – Conférences scientifiques*, nous vous présentons une description du SQTL congénital et acquis et des torsades de pointes et examinons le diagnostic, les symptômes, le pronostic et le traitement de ces entités cliniques.

### SQTL congénital

Le SQTL congénital est causé par des mutations des gènes codant pour les canaux cardiaques potassiques ou sodiques. Ces mutations entraînent une modification du fonctionnement de ces canaux, entraînant des changements dans la repolarisation ou la dépolarisation des courants et une prolongation de la durée du potentiel d'action et une repolarisation retardée des cellules myocardiques. Ces changements se reflètent sur l'ÉCG par un allongement de l'intervalle QT, des anomalies de l'onde T et des tachycardies ventriculaires polymorphes épisodiques survenant souvent, mais pas toujours, dans le contexte d'une activité adrénergique importante (p.ex. stress physique ou émotionnel).

Le SQTL congénital est un trouble rare affectant une personne sur 10 000 à 15 000<sup>2</sup> qui peut être responsable d'un nombre aussi élevé que 3000 décès inexplicables chez les enfants et les jeunes adultes chaque année aux États-Unis. Le syndrome n'est souvent pas diagnostiqué et sa fréquence est donc inconnue. Le SQTL héréditaire peut être causé par une parmi au moins 177 mutations ou anomalies de 5 gènes cardiaques liés – et probablement plus. Le génotypage est négatif (c'est-à-dire ne permet pas d'identifier une mutation connue) chez un tiers à la moitié des patients atteints du SQTL, ce qui indique qu'il existe peut-être de nombreuses autres mutations non identifiées<sup>3</sup>. Les patients atteints du SQTL familial ont souvent des membres de leur famille affectés, mais des mutations spontanées peuvent également se produire. Le syndrome peut avoir une pénétrance variable ou faible, ce qui signifie que les parents affectés ne présentent pas tous un intervalle QT prolongé sur l'ÉCG de surface.

Le SQTL est subdivisé en sous-types génétiquement distincts. LQT1 (la forme la plus fréquente), LQT2, LQT3, LQT4, LQT5 et LQT6 (tableau 1). Chaque sous-type cause une diminution du courant potassique sortant net ou une augmentation du courant sodique entrant net, tous deux entraînant la prolongation de la durée du potentiel d'action. La « post-dépolarisation » précoce et une augmentation de la dispersion de la période réfractaire sont à l'origine des torsades de pointes (TdP), qui peuvent être déclenchées par l'activité et maintenues par des mécanismes de réentrée.

L'incidence du SQTL acquis ou des TdP d'origine médicamenteuse dans la population générale est difficile à estimer. Les données sur les facteurs de risque et l'incidence proviennent principalement d'études épidémiologiques effectuées durant la mise au point clinique de médicaments ou des effets indésirables

### Division de cardiologie

Beth L. Abramson, MD  
Warren Cantor, MD  
Luigi Casella, MD  
Robert J. Chisholm, MD  
Chi-Ming Chow, MD  
Paul Dorian, MD  
David H. Fitchett, MD (rédacteur-adjoint)  
Michael R. Freeman, MD  
Shaun Goodman, MD  
Anthony F. Graham, MD  
Robert J. Howard, MD  
Stuart Hutchison, MD  
Victoria Korley, MD  
Michael Kutryk, MD  
Anatoly Langer, MD  
Howard Leong-Poi, MD  
Iqwal Mangat, MD  
Gordon W. Moe, MD (rédacteur)  
Juan C. Monge, MD (rédacteur-adjoint)  
Thomas Parker, MD  
Trevor I. Robinson, MD  
Duncan J. Stewart, MD (chef)  
Bradley H. Strauss, MD

### Hôpital St. Michael's

30 Bond St.,  
Suite 7049, Queen Wing  
Toronto, Ont. M5B 1W8  
Télécopieur: (416) 864-5941

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division de Cardiologie, St. Michael's Hospital, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication de *Cardiologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.



Leading with Innovation  
Serving with Compassion

**ST. MICHAEL'S HOSPITAL**

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



rapportés après que les médicaments aient été commercialisés et présentent donc d'importantes limites lorsqu'elles sont utilisées pour estimer l'incidence du SQTL dans la population générale.

## SQTL acquis

Le SQTL acquis est beaucoup plus fréquent que la variante congénitale et peut survenir chez jusqu'à 3 à 5 % des patients recevant des antiarythmiques qui prolongent l'intervalle QT. Chez ces patients, il pourrait exister une expression mineure de l'anomalie génétique les rendant plus susceptibles à une prolongation excessive de l'intervalle QT, soit en causant une réduction de l'activité des canaux ioniques soit en sensibilisant les canaux ioniques aux médicaments qui peuvent causer une repolarisation prolongée<sup>3,3</sup>. Une légère prolongation de l'intervalle QT peut être observée avant le traitement pharmacologique chez 56 à 71 % des patients qui finissent par développer des arythmies induites par des substances pharmacologiques, ce qui suggère une prédisposition préexistante<sup>4</sup>. On peut considérer que ces patients ont une « réserve de repolarisation réduite » qui se manifeste uniquement dans des conditions qui prédisposent à la prolongation de l'intervalle QT (p. ex. les médicaments qui prolongent la durée du potentiel d'action, l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie ou la bradycardie, tableau 2)<sup>3</sup>. D'autres affections cliniques associées à un risque accru de SQTL acquis comprennent l'insuffisance cardiaque, l'hypertrophie du ventricule gauche (HVG), l'hypothyroïdie et l'âge avancé. Étant donné que l'HVG et l'insuffisance cardiaque sont associées à une repolarisation anormale, les arythmies sont plus fréquentes avec les antiarythmiques de classe III dans ces affections.

On notera que les femmes sont beaucoup plus susceptibles de développer un SQTL acquis. Le mécanisme est inconnu, mais il pourrait être lié au raccourcissement de l'intervalle QT par les androgènes ou à l'allongement de l'intervalle QT par les oestrogènes. Toute une gamme de médicaments fréquemment utilisés appartenant à des classes différentes ont montré qu'ils prolongent la repolarisation cardiaque et causent potentiellement des TdP chez les sujets susceptibles. Le mécanisme sous-jacent de cet effet indésirable est un blocage des canaux cardiaques potassiques pouvant simuler un SQTL congénital. Le blocage sélectif du courant potassique rectificateur retardé s'activant rapidement ( $I_{kr}$ ) produit une prolongation hétérogène de la durée du potentiel d'action, en particulier à de faibles fréquences cardiaques (effet de dépendance inverse). Bien que l'on prévoit une légère prolongation de l'intervalle QT (< 60 ms) avec tous les antiarythmiques de classe III, les patients développent occasionnellement un allongement important de l'intervalle QT (> 60 ms ou une valeur absolue de l'intervalle QT de 550 ms) et des TdP. Le syndrome peut se manifester chez jusqu'à 6 % des patients recevant du sotalol ou du

Type	Gène	Canal ionique
LQT1	KCNQ1 (KVLQT1)	$I_{ks}$ ( $\alpha$ -sous-unité)
LQT2	KCNH2 (HERG)	$I_{kr}$ ( $\alpha$ -sous-unité)
LQT3	SCN5A	$I_{Na}$ ( $\alpha$ -sous-unité)
LQT4	?	?
LQT5	KCNE1 (MinK)	$I_{ks}$ ( $\beta$ -sous-unité)
LQT6	KCNE2 (MiRP1)	$I_{kr}$ ( $\beta$ -sous-unité)

QTL = QT long

$I_{kr}/I_{kr}$  = courant potassique rectificateur retardé s'activant lentement/rapidement

$I_{Na}$  = courant sodique

Facteur	Mécanisme
Bradycardie	Prolongation de la DPA
Médicaments (avec les antiarythmiques de classe III)	Blocage de $I_{kr}$ et de $I_{ks}$
Hypokaliémie, hypomagnésémie	Blocage de $I_{kr}$ et sensibilité accrue de $I_{kr}$ aux bloqueurs pharmacologiques
HVG/ICC	Réduction des courants K ( $I_{kr}$ , $I_{ks}$ , $I_{to}$ )

DPA = durée du potentiel d'action

$I_{kr}/I_{kr}$  = composante s'activant lentement/rapidement du courant potassique

$I_{to}$  = courant sortant transitoire

HVG = hypertrophie ventriculaire gauche

ICC = insuffisance cardiaque congestive

dofétilide, chez 4,3 % des patients recevant de l'ibutilide, chez 1 à 8 % des patients recevant de la quinidine et chez 0 à 2 % des patients recevant de l'amiodarone<sup>5</sup>.

## Torsades de pointes

Les torsades de pointes associées à l'amiodarone ne sont généralement pas corrélées avec l'intervalle QT avant le traitement. Le mécanisme exact à la base de l'incidence des arythmies associées à l'amiodarone n'est pas clair, mais on a suggéré qu'une action électrophysiologique additionnelle avec l'amiodarone (p. ex. effets de blocage bêta-adrénergique, de blocage des canaux calciques et de blocage des canaux sodiques) pourrait inverser l'anomalie électrophysiologique de base qui favorise les torsades de pointes, malgré la prolongation notable de l'intervalle QT observée avec ce médicament.

Bien que les TdP surviennent le plus fréquemment au cours des quelques premiers jours de l'initiation du médicament, elles peuvent également se développer durant un traitement à long terme<sup>5,6</sup>. On a établi un lien entre cette apparition tardive des arythmies et la modification de la dose du médicament lorsqu'on a réinstitué le traitement après un court arrêt de celui-ci, de nouvelles bradycardies, ou une hypokaliémie ou une hypomagnésémie transitoire. Les arythmies sont souvent liées à la dose, mais les TdP liées à la quinidine sont considérées comme une réaction idiosyncratique, survenant à faibles doses (même après une seule dose) ou à de faibles concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques. Ces arythmies précoces associées à la quinidine peuvent être dues à un blocage puissant non compensé des canaux potassiques à de faibles concentrations. Un blocage des canaux sodiques concomitant à des concentrations thérapeutiques plus élevées peut atténuer le risque<sup>7</sup>. Les interactions médicamenteuses (habituellement impliquant  $\geq 2$  médicaments) qui prolongent l'intervalle QT ou l'inhibition du métabolisme du médicament prolongeant l'intervalle QT par un autre médicament sont des scénarios fréquents.

Un risque accru de TdP a été identifié avec l'usage concomitant de la terféridine et de la kétaconazole<sup>7</sup>. L'érythromicine ou le kétaconazole sont tous deux des inhibiteurs des enzymes hépatiques et on a signalé qu'ils causent une interaction importante avec le métabolisme du cisapride et des TdP. Le cisapride a été retiré du marché nord-américain en raison de cet effet indésirable. De plus, le kétaconazole peut également bloquer le canal potassique. Étant donné que les TdP peuvent être associées à la concentration plasmatique du médicament, une modification de la

fonction des organes cibles qui réduit la clairance systémique du médicament augmentera le risque de TdP. Par exemple, le sotalol ou le dofétilide sont largement éliminés par les reins et ces médicaments s'accumulent en présence de dysfonction rénale et entraînent un risque excessif de TdP, à moins que l'on ajuste la dose. On a signalé des cas de TdP après l'administration de clarithromycine par voie orale chez des patients en soins intensifs présentant une dysfonction hépatique et/ou rénale.

Les facteurs de risque électrocardiographique de TdP comprennent la prolongation de l'intervalle QT au départ, la labilité de l'onde T et la dispersion accrue de l'intervalle QT<sup>8</sup>. Les facteurs de risque associés décrits dans le tableau 1 jouent un rôle important dans les manifestations cliniques du SQTl acquis. Cela signifie que les TdP induites par des médicaments ne sont pas une « réponse spécifique aux médicaments », mais plutôt une « réponse spécifique au patient ». De nombreux médicaments peuvent prolonger l'intervalle QT et déclencher également de graves arythmies ventriculaires comprenant :

- Les antiarythmiques (p. ex. le disopyramide et le procainamide)
- Les antihistaminiques (p. ex. la térféradine ou l'astémizone)
- Les antibiotiques (p. ex. l'azithromycine, la clarithromycine, l'érythromycine, l'itraconazole, le kétoconazole, la moxifloxacine, la pentamidine, la sparfloxacine, le sulfaméthoxazole-triméthoprime ou l'amantadine)
- Les antidépresseurs (p. ex. l'amitriptyline, l'imipramine ou la doxépine)
- Les neuroleptiques (p. ex. l'halopéridol, la rispéridone ou la thioridazine)
- Les médicaments de l'hypomotilité gastro-intestinale (p. ex. le cisapride)
- De nombreux autres

Pour obtenir une liste complète des médicaments qui prolongent l'intervalle QT et causent des TdP, consulter le site <http://www.qtdrugs.org>.

Critères	Points
QTc > 480 ms	3
QTc : 460-470 ms	2
QTc : 450 ms (hommes)	1
Torsade de pointes	2
Alternance de l'onde T	1
Crochetage de l'onde T	1
Faible fréquence cardiaque pour l'âge*	0,5
Syncope associée à un stress	2
Syncope sans stress	1
Surdité congénitale	0,5
Membres de la famille atteints du SQTl confirmé (score > 4)	1
MCS inexpliquée parmi des membres de la famille immédiate âgés de moins de 30 ans	0,5

\* Fréquence cardiaque au repos au-dessous du second percentile pour l'âge

QTc = intervalle QT corrigé en utilisant la formule de Bazett

SQTl = syndrome du QT long

MCS = mort cardiaque subite

**Évaluation :** < 1 = faible probabilité de SQTl  
2-3 = probabilité moyenne de SQTl  
> 4 = forte probabilité de SQTl

**Figure 1 : ÉCG montrant la séquence typique courte (A) – longue (B) et une onde T multiphasique de large amplitude (flèche), précédant la tachycardie ventriculaire polymorphe. Notez que l'intervalle de couplage depuis l'apparition du complexe QRS de dernier battement normal jusqu'à l'apparition du premier battement de tachycardie est long, soit de 600 ms, et survient avant la fin de l'intervalle QT.**



### Diagnostic du SQTl

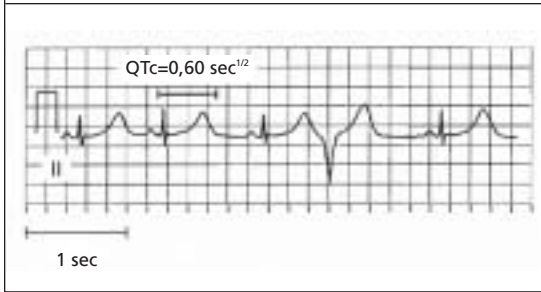
En 1993, des critères diagnostiques ont été publiés pour faciliter le diagnostic du SQTl familial<sup>9</sup>. L'évaluation était fondée sur les signes ÉCG, le tableau clinique et les antécédents familiaux. La méthode des points était divisée en trois catégories de probabilité : faible, intermédiaire et élevée (tableau 3). D'autres études ont démontré que ce système d'évaluation clinique n'était pas suffisamment sensible chez les patients affectés génétiquement ayant des phénotypes normaux<sup>10</sup>. Généralement, le diagnostic est établi d'après l'ÉCG à 12 dérivations, et l'intervalle QT doit être mesuré manuellement dès l'apparition du complexe QRS jusqu'à la fin de l'onde T (définie comme l'intersection de la ligne isoelectrique et de la tangente à la pente maximale de l'onde T), et non pas seulement d'après l'évaluation par ordinateur de l'ÉCG.

La formule de Bazett ( $QTc = QT$  divisé par la racine carrée de l'intervalle RR) a été fréquemment utilisée pour corriger l'intervalle QT en fonction de la fréquence cardiaque. Un intervalle QT prolongé qui a une valeur diagnostique est présent dans seulement 60 à 70 % des cas. Jusqu'à un tiers des sujets porteurs d'un gène du SQTl a un intervalle QT normal à l'ÉCG au repos, et des arythmies ventriculaires dans le contexte d'un intervalle QT long intermittent, cela peut être le symptôme initial de la maladie. Le dépistage des familles atteintes du SQTl a révélé que jusqu'à 45 % des patients affectés avait un phénotype normal (c'est-à-dire un ÉCG à 12 dérivations normal), mais ces patients peuvent quand même transmettre la maladie (pénétrance incomplète)<sup>11</sup>.

Les arythmies typiques associées à un intervalle QT prolongé sont les TdP, qui sont généralement caractérisées par une séquence initiale courte-longue typique entraînant une tachycardie ventriculaire polymorphe (figure 1). La prolongation de l'intervalle QT peut être prédominante ou on peut l'observer uniquement après les pauses post-extrasystoliques. Le premier battement de la tachycardie ventriculaire interrompt généralement une onde T de large amplitude de forme bizarre avec un intervalle QT notablement long.

La bradycardie relative ou absolue suivant immédiatement l'inversion de la fibrillation auriculaire en rythme sinusal est également une période de grande vulnérabilité. Ce schéma peut être observé quel que soit le médicament spécifique provoquant l'arythmie. Étant donné que les anomalies de l'intervalle QT peuvent être très mineures, il est extrêmement important que l'ÉCG soit analysé attentivement. Un intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque ( $QTc$ ) > 440 ms chez des hommes et > 450 ms chez des femmes est généralement considéré comme « anormal » (figure 2), bien que la valeur prédictive associée à cette distinction importante soit faible.

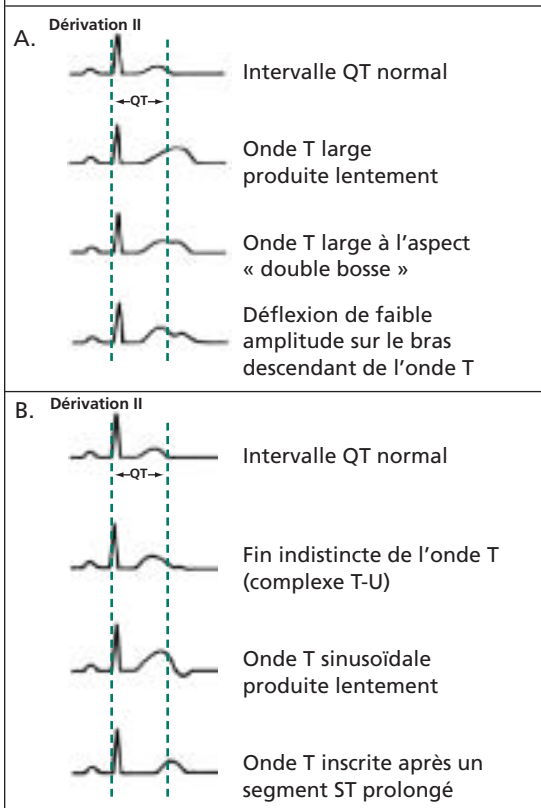
**Figure 2 :** Tracé de la dérivation II chez une femme de 19 ans après qu'elle ait failli se noyer qui révèle une prolongation marquée de l'intervalle QT<sup>17</sup>



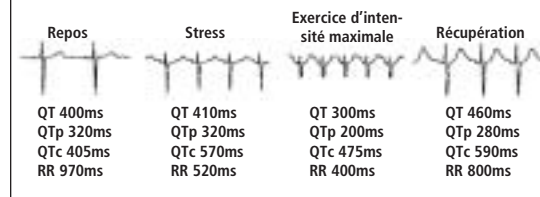
Des modifications de la morphologie ou de l'amplitude de l'onde T sont fréquentes dans les variantes congénitale et acquise du SQT<sub>L</sub> (figures 3, 4). De plus, on peut souvent observer une deuxième onde de repolarisation retardée, distincte de l'onde T normale. Ces ondes peuvent représenter des ondes U ou des ondes T biphasiques et sont habituellement les plus visibles dans les dérivations latérales et les dérivations précordiales gauches. Lorsqu'une seule dérivation est disponible, il est difficile de séparer les ondes T et U. La modification de la morphologie de l'onde T et la présence d'ondes U constituent des signes d'avertissement importants qui peuvent précéder une TdP. Lorsque l'onde U ou l'onde T biphasique est visible, les arythmies commencent généralement à partir du sommet ou de la partie descendante de la deuxième composante de l'onde T ou de l'onde U.

Dans le SQT<sub>L</sub> congénital, il existe une corrélation génotype-phénotype relativement spécifique. Les ondes T larges

**Figure 3 :** Modifications des schémas de l'onde T associées au SQT<sub>L</sub><sup>18</sup>



**Figure 4 :** ÉCG d'un patient présentant un intervalle QT1 long (LQT1) subissant un test d'effort (dérivation V3)<sup>2</sup>. Au repos, on note une prolongation limite de l'intervalle QT. Après un stress émotionnel et des exercices, on note une prolongation marquée de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QT<sub>c</sub>), reflétant une dysfonction de l'élément s'activant lentement du courant rectificateur retardé (l'intervalle QT a été sous-estimé en raison de la difficulté à extrapoler des valeurs maximales à des valeurs de base). Pendant la récupération, l'intervalle QT<sub>c</sub> est encore prolongé, mais il est retourné finalement aux valeurs de base. QT<sub>p</sub> Durée de l'onde Q jusqu'au sommet de l'onde T.



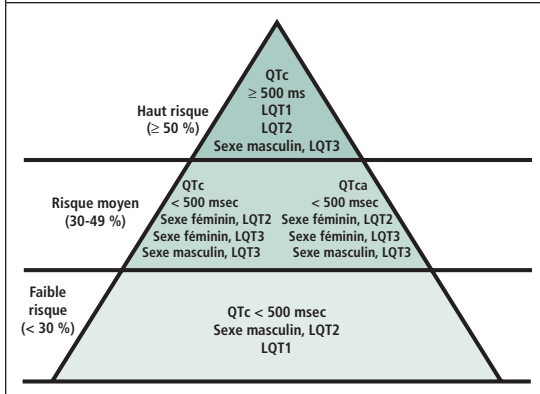
sont typiques de LQT1, les ondes T crochetées de faible amplitude caractérisent le LQT2 et l'on observe un long segment ST isoélectrique avec ondes T d'apparition tardive ou une bradycardie sinusale inappropriée dans le LQT3<sup>2</sup>. La reconnaissance de ces schémas ÉCG permet de prédire le génotype avec une sensibilité de 83 % et une spécificité de 70 à 94 %<sup>2</sup>. L'intervalle QT peut se normaliser à l'âge adulte, en particulier chez les hommes<sup>10</sup>.

La réponse de l'intervalle QT à la modification de la fréquence cardiaque est complexe. Durant l'exercice ou des états hyperadrénergiques, l'intervalle QT chez les patients affectés ne se raccourcit pas de façon appropriée ou peut même se prolonger et cette prolongation de l'intervalle QT peut persister jusqu'à la récupération (figure 4). Chez les patients présentant des mutations du gène LQT3, le raccourcissement de l'intervalle QT est plus important que dans d'autres types de SQT<sub>L</sub> ou que chez les témoins, ce qui reflète un fonctionnement normal des canaux potassiques. D'autres tests causant des prolongations anormales de l'intervalle QT comprennent la perfusion d'épinéphrine, de dobutamine ou d'isoprotérénol.

### Symptômes du SQT<sub>L</sub>

Les symptômes du SQT<sub>L</sub> héréditaire peuvent se manifester dès les premiers mois après la naissance ou aussi tard qu'à un âge moyen. Cependant, fréquemment les signes et les symptômes apparaissent pour la première fois avant l'adolescence et pendant l'adolescence. Environ 50 % des patients affectés ne développent jamais de signes ou de symptômes<sup>12</sup>. Le symptôme le plus fréquent est la syncope inexplicable, survenant généralement pendant l'exercice, une activité physique intense (p. ex. natation ou course), à l'occasion de fortes émotions (pleurs, situations stressantes) ou de bruits stridents (sonnette de porte, sonnerie du téléphone, du réveil). Les facteurs déclenchants les symptômes peuvent varier, selon l'anomalie génétique spécifique. Les accidents syncopaux déclenchés par l'exercice suggèrent une anomalie du gène LQT1, alors que leur apparition à la suite d'un son est généralement plus fréquente chez les sujets présentant une anomalie de LQT2. Les symptômes peuvent également

**Figure 5 : Schéma proposé pour la stratification du risque parmi les patients atteints du SQTL selon le génotype et le sexe<sup>16</sup>.** Les groupes à risque ont été définis sur la base de la probabilité d'un premier événement cardiaque (syncope, arrêt cardiaque ou mort cardiaque subite) avant l'âge de 40 ans. Une probabilité de 50 % ou plus définit le groupe à haut risque, un risque de 30 à 49 %, définit le groupe à risque moyen et un risque au-dessous de 30 %, le groupe à faible risque



se manifester au repos ou pendant le sommeil lors d'anomalie de LQT3 (une forme relativement rare du syndrome). Chez environ 5 % des sujets atteints du SQTL héréditaire, le premier signe est la mort cardiaque subite. Non seulement le syndrome du QT long n'est souvent pas diagnostiqué, mais il est fréquemment diagnostiqué à tort comme une crise d'épilepsie.

### Pronostic

En général, le risque d'arythmies est directement proportionnel au degré de prolongation de l'intervalle QTc<sup>2,12</sup>. Chez les patients non traités symptomatiques atteints du SQTL, le risque annuel de syncope est de 5 % et la mortalité à 10 ans est de 50 %<sup>2,13</sup>. Chez les patients traités, la mortalité peut être réduite à 3% - 5 % en 5 ans<sup>14</sup>. Dans un registre sélectionné de cas de SQTL, Zareba et coll.<sup>15</sup> ont démontré que le risque d'événements cardiaques est plus élevé parmi les patients porteurs de mutations au locus LQT1 ou LQT2 que parmi les patients porteurs de mutations du gène LQT3, mais le taux de mortalité était le même dans les trois groupes, car il était plus probable que les événements soit mortels chez les patients présentant une anomalie de LQT3.

Une étude plus récente<sup>16</sup> a fourni des données sur l'histoire naturelle et la stratification du risque de la maladie en examinant une base de données non sélectionnée importante. Un modèle de stratification du risque a été élaboré, comme le montre la figure 5.

### Traitement

En ce qui concerne le SQTL acquis, le traitement vise à identifier et à éliminer ou à corriger les facteurs de risque sous-jacents – y compris l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie – qui causent le SQTL. Étant donné que la cause la plus fréquente est la prolongation de l'intervalle QT d'origine médicamenteuse, l'agent responsable doit être identifié et le patient doit arrêter de le prendre. Le médicament responsable peut ne pas être évident, en particulier chez les patients en soins intensifs recevant de nombreux médicaments. On considère que la démarche la plus importante est d'envisager le SQTL acquis chez les patients présentant une tachycardie ventriculaire polymorphe, un intervalle QT prolongé et/ou la

séquence initiale typique présentée dans la figure 1. Le traitement initial le plus simple est l'administration de magnésium par voie intraveineuse. Il peut également être très efficace d'augmenter la fréquence cardiaque à >100 battements par minute (batt./min) avec la perfusion d'isoproterenol, l'atropine ou une stimulation cardiaque temporaire. Il est très important pour les sujets ayant des antécédents de SQTL d'éviter les médicaments qui prolongent l'intervalle QT ou entraînent une déplétion du potassium ou du magnésium (p. ex. les diurétiques).

En ce qui concerne le SQTL héréditaire, le traitement pharmacologique de première ligne le plus fréquent sont les bêta-bloquants, qui peuvent réduire le risque de syncope et de mort subite de 75 %. Les bêta-bloquants sont plus efficaces dans les anomalies du gène LQT1 que dans les anomalies du gène LQT3. Le traitement devrait fournir un blocage complet des récepteurs bêta-adrénergiques défini comme une fréquence cardiaque cible < 130 batt./min lors d'un exercice d'intensité maximale.

Le traitement avec des bêta-bloquants à long terme présente certaines limites comprenant les difficultés d'une adhérence à long terme, les effets indésirables et l'échec occasionnel à prévenir les symptômes malgré un blocage bêta-adrénergique adéquat, en particulier chez les patients qui ont été réanimés avec succès d'une tachycardie ventriculaire soutenue ou d'une fibrillation ventriculaire. Des traitements expérimentaux pour des formes particulières du SQTL sont à l'étude, comprenant les inhibiteurs des canaux sodiques (p. ex. la mexilitine pour les anomalies du LQT3) ou les traitements spécifiques des canaux ioniques (p. ex. Nicorandil, un médicament favorisant l'ouverture du canal K) pour les anomalies de LQT2 et LQT3.

### Défibrillateurs implantables

Un défibrillateur implantable est indiqué chez tous les patients atteints de fibrillation ventriculaire documentée ou ayant subi un arrêt cardiaque ayant fait l'objet d'une réanimation réussie. Il est également indiqué chez les patients qui

**Figure 6 : Enregistrement Holter montrant une fibrillation ventriculaire chez une patiente de 27 ans présentant une syncope**



continuent à présenter des symptômes malgré un blocage bêta-adrénergique adéquat. Le rôle du défibrillateur implantable en tant que prophylaxie chez les patients n'ayant pas d'antécédents de syncope ou de tachycardie ventriculaire documentée n'a pas été défini.

La sympathectomie cervicale gauche peut être utilisée occasionnellement chez les patients atteints de symptômes réfractaires malgré d'autres formes de traitement.

## Conclusion

On pense que seul un nombre limité de patients atteints du SQTl présente une mutation génétique identifiable, et l'utilité clinique du dépistage de mutations n'a donc pas encore été établie. Les patients présentant un intervalle QT limite ou prolongé ou les patients présentant un intervalle QT normal, mais ayant des antécédents familiaux de mort cardiaque subite due au SQTl, doivent être évalués soigneusement. Un interrogatoire détaillé sur les antécédents personnels et familiaux de mort cardiaque subite inexplicable chez les parents de premier degré qui étaient âgés de moins de 55 ans, une noyade inexplicable chez un sujet jeune, des antécédents de syncope pendant l'effort ou lors d'un effet de surprise (souvent provenant de bruits intenses tels que la sonnerie d'un réveil) sont très utiles pour diagnostiquer un SQTl. Les critères diagnostiques énumérés dans le tableau 2 peuvent être utilisés et il peut être recommandé d'adresser le patient à un cardiologue si la probabilité d'un SQTl est moyenne ou élevée. Le risque de TdP est extrêmement variable. Chez un patient ayant des antécédents de SQTl acquis et de TdP, ou un intervalle QT notablement prolongé (p. ex. > 520 ms), l'un quelconque des facteurs indiqués dans le tableau 2 peut causer une TdP et doit être évité si cela est possible.

## Suivi du cas clinique

La patiente a fait l'objet d'un enregistrement Holter. Elle a présenté un épisode de syncope et s'est rétabli totalement. Un ECG enregistré au moment de la syncope est illustré dans la figure 6. Cette patiente a reçu un défibrillateur implantable et un bêta-bloquant ; elle continue de recevoir de multiples électrochocs appropriés au moyen d'un défibrillateur implantable pour la fibrillation ventriculaire.

## Ressources utiles pour les patients atteints du syndrome du QT long

Cardiac Arrhythmia Research and Education (CARE) Foundation (CARE) : [www.longqt.org](http://www.longqt.org)

Cardiac Arrest Survivors Network : [www.casn.network.org](http://www.casn.network.org)

International registry for drug-induced Arrhythmia : [www.qtdrugs.org](http://www.qtdrugs.org)

### Références clés

1. Towbin JA. Clinical implications of basic research: New revelations about long QT syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:384-385.
2. Walker B, Krahn AD, Klein GJ, et al. Congenital and acquired LQTS. *Can J Cardiol* 2003;19:76-87.
3. Sesti F, Abbott GW, Wei J, et al. A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:10613-8.

4. Zehender M, Hohnloser S, Just H. QT-Interval Prolonging Drugs. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991;5:515-50.
5. Maisel WH, Kuntz KM, Reimold SC, et al. Risk of initiating antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation in patients admitted to a university hospital. *Ann Intern Med* 1997;127:281-4.
6. Reiffel JA. Inpatients versus outpatients antiarrhythmic drug initiation. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:7-11.
7. Bauman JL. The role of pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenesis in the acquired LQTS. *Eur Heart J* 2001;3(Suppl K):K93-K100.
8. Chevalier P, Rodriguez C, Bontemps L, et al. Non-invasive testing of acquired long QT syndrome: evidence for multiple arrhythmogenic substrates. *Cardiovasc Res* 2001;50:386-98.
9. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the LQTS. *Circulation* 1993;88:782-4.
10. Lande C, Kyndt F, Baro I, et al. Dynamic analysis of the QT interval in LQTS patients with normal phenotype. *Eur Heart J* 2001;22:410-422.
11. Schwartz PJ, Priori SC, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the LQTS. *Circulation* 2001;103:89-95.
12. Zareba W, Moss AJ, LeCessie S, et al. Risk of cardiac events in families of patients with LQTS. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1685-91.
13. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The Long QT Syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991;84: 1136-44.
14. Roden DM, Lazzara R, Rosen M, et al. Multiple mechanisms in LQTS. *Circulation* 1996;94:1996-2012.
15. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. Influence of the genotype on the clinical course of the LQTS. *N Engl J Med* 1998;339:960-5.
16. Priori S, Schwartz P, Napolitano C et al. Risk stratification in the LQTS. *N Engl J Med* 2003;348:1866-74.
17. Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ, Edwards WD. Molecular diagnosis of the inherited long-QT syndrome in a woman who died after near-drowning. *N Engl J Med* 1999;341(15):1121-5.
18. Moss AJ, Robinson J. Clinical features of the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1992;85(1 Suppl):1140-144. Also in conjunction with the Cardiac Arrhythmia Research and Education (CARE) Foundation: [www.longqt.org](http://www.longqt.org)

## Réunions scientifiques à venir

17 au 20 juillet 2004

9<sup>th</sup> World Congress on Heart Failure:

Mechanisms and Management

Vancouver, Colombie-Britannique

Renseignements : Tél. : 1 310 657-8777

Fax : 1 310 275-8922

Courriel : [Klimedco@ucla.edu](mailto:Klimedco@ucla.edu)

28 août – 1 septembre 2004

European Society of Cardiology Congress 2004

Munich, Germany

Renseignements : [www.escardio.org](http://www.escardio.org)

Fax : +33(0)4 92 94 76 10

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Cardiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse [info@snellmedical.com](mailto:info@snellmedical.com). Veuillez vous référer au bulletin *Cardiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

# Novartis Pharma Canada Inc.

© 2004 Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division de Cardiologie, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. *Cardiologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Cardiologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.