



C. WOLPERT¹, R. SCHIMPF¹, C. VELTMANN¹,
C. GIUSTETTO², F. GAITA², M. BORGREFF¹

¹First Department of Medicine-Cardiology, University Hospital Mannheim, MANNHEIM (Allemagne).

²Ospedale Civile, ASTI (Italie).

Le syndrome du QT court est une nouvelle anomalie héréditaire qui s'associe à une fibrillation auriculaire familiale et/ou à des morts subites ou syncopes. A l'heure actuelle, différentes mutations pouvant être responsables du syndrome du QT court ont été identifiées au sein de gènes codant pour des canaux ioniques cardiaques. Il a été montré que toutes ces mutations aboutissent à un gain de fonction du canal ionique et du courant correspondant (IKr, IK1, IKs).

Ce syndrome est caractérisé par un intervalle QT raccourci, dans la plupart des cas en deçà de 300 à 335 ms après ajustement à la fréquence, pour une fréquence cardiaque inférieure à 80/min. En outre, il existe une mauvaise adaptation du QT à la fréquence cardiaque. Les patients présentent des périodes réfractaires auriculaires et ventriculaires raccourcies et on peut induire une fibrillation ventriculaire chez la majorité d'entre eux.

La mort subite peut survenir même chez des très petits enfants, ce qui fait du syndrome du QT court une nouvelle cause de mort subite du nourrisson. Le traitement de choix semble être le défibrillateur, en raison de l'incidence élevée de mort subite.

Le syndrome du QT court

Le premier cas de QT court, qui était associé à une fibrillation atriale familiale, a été rapporté par Gussak *et al.* en 2000 [1]; les auteurs décrivaient le cas d'une jeune fille de 17 ans ayant une fibrillation auriculaire associée à un intervalle QT d'une durée de 225 ms. Dans sa famille, trois autres personnes avaient également un QT court, dont deux étaient en fibrillation auriculaire. En 2003, Gaita *et al.* [2] décrivaient les premiers une histoire de mort subite familiale associée à la présence d'un QT court au sein de deux différentes familles caucasiennes. Par la suite, Brugada *et al.* allaient identifier dans ces familles une mutation du gène KCNH2 codant pour le canal rapide du courant potassique entrant retardé (IKr). Depuis, environ 50 cas de syndrome du QT court ont pu être identifiés [3]. En 2004, Bellocq *et al.* [4] retrouvaient, dans un cas sporadique de QT court avec mort subite récupérée, une mutation du gène KCNQ1 codant pour le canal lent de IKs. Enfin, Priori *et al.* [5] ont décrit, quant à eux, une mutation de KCNJ2, un autre gène codant pour un canal potassique (IK1), aboutissant à un gain de fonction de IK1 et à un QT court associé à une onde T asymétrique, chez une petite fille de 5 ans asymptomatique et chez son père.

Toutes ces observations [5] soulignent bien le caractère hétérogène de cette maladie. On a également décrit des patients chez lesquels un QT court avait été observé en présence de fibrillation atriale et en association à des syncopes, mais la génétique n'a pas encore pu identifier leur mutation. On peut donc s'attendre à ce que de nouvelles mutations soient identifiées dans l'avenir pour ces patients.

■ PRESENTATION CLINIQUE

Le syndrome du QT court a été mis en évidence pour la première fois chez un patient souffrant d'un épisode de fibrillation auriculaire rapide associée à un QT corrigé très diminué, inférieur à 300 ms [1]. Ce patient n'avait aucun antécédent de syncope ou de trouble du rythme ventriculaire documenté. Dans sa famille, 3 autres personnes avaient également un QT court et présentaient une fibrillation auriculaire.

- ▶ Le syndrome du QT court est une anomalie héréditaire due à une mutation d'un canal ionique cardiaque, associée à un risque élevé de mort subite et de fibrillation atriale.
- ▶ Le gain de fonction du canal ionique muté entraîne un raccourcissement du potentiel d'action, une repolarisation hétérogène et des périodes réfractaires effectives auriculaires et ventriculaires raccourcies. Les patients ayant un QT court ont une forte probabilité d'induction de fibrillation ventriculaire en stimulation ventriculaire programmée.
- ▶ Le fait marquant du syndrome du QT court est un intervalle QT raccourci, ce qui exprime un défaut d'adaptation du QT à la fréquence cardiaque. Il est trop tôt pour donner des bornes pour la durée de ce QT court, mais la population de syndromes du QT court actuellement connue a un intervalle QT entre 325 et 220 ms.
- ▶ Le traitement de choix est actuellement le défibrillateur implantable, en raison du risque élevé de mort subite. Le traitement pharmacologique peut être utilisé en traitement additif pour le traitement de la FA dans le syndrome du QT court.

Les symptômes se manifestent à tout âge [6, 7]. Le QT court est aussi à l'origine de mort subite du nourrisson. Le taux de létalité est élevé dans certaines des familles qui présentent cette anomalie. Un garçon âgé de 15 ans chez qui on avait posé un défibrillateur implantable a été défibrillé par son appareil pendant son sommeil, 19 mois après l'implantation du défibrillateur.

La population la plus importante actuellement explorée pour syndrome du QT court comporte 25 individus issus de 8 familles de QT court, ainsi que 4 cas sporadiques [8, 9] qui ont pu être explorés. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 30 ans (4-80 ans). 62 % des patients étaient symptomatiques. 34 % avaient survécu à une mort subite, qui était la première manifestation clinique chez 8 d'entre eux. Pour 2 patients, la mort subite

était survenue dans les premiers mois de vie. 24 % avaient présenté une syncope et 31 % avaient de la FA documentée.

■ L'ECG DU SYNDROME DU QT COURT

L'ECG d'un patient ayant un syndrome du QT court montre en premier lieu un intervalle QT qui se situe en dessous de 300 ms (220 à 300 ms, *fig. 1*). Par ailleurs, il existe une mauvaise adaptation du QT à la fréquence cardiaque et le QT reste constamment court. Cependant, comme au-delà de 95/min, le QT corrigé peut être mesuré à 290 ms ou 300 ms, ce qui correspond à des valeurs normales pour cette fréquence, il est nécessaire de mesurer le QT et de le corriger lors d'une fréquence inférieure à 80/min.

Le deuxième signe électrocardiographique qui peut être présent est une grande onde T symétrique dans les précordiales droites [2-4]. Ce signe n'est pas retrouvé chez tous les patients. Un exemple est donné dans la *figure 1*. Tous les ECG ont en commun la naissance de l'onde T juste après l'onde S. En cas de QT court lié à la mutation de KCNJ1, l'onde T sera asymétrique avec un intervalle QT certes plus court que la normale, mais moins raccourci que chez les patients ayant la mutation de KCNH2 (HERG) [5]. De plus, il existe un défaut d'adaptation du QT en fonction de la fréquence cardiaque [7]. Il a été montré que, comparé à des sujets normaux, on n'observe qu'une faible pente de décroissance de l'intervalle QT avec l'augmentation de la fréquence cardiaque. Ce défaut d'adaptation de l'intervalle QT à la fréquence cardiaque pourrait être l'une des étapes du diagnostic pour identifier les QT courts.

■ MECANISMES

A ce jour, il y a à peu près 50 patients connus pour avoir un syndrome du QT court [1, 2, 4, 5 et communication personnelle de l'auteur]. Pour la majorité d'entre eux, on a pu identifier une mutation dans un gène codant pour un canal ionique cardiaque.

De la même façon que dans les QT longs, il existe différentes mutations qui sont responsables de la maladie, avec une gravité et des possibilités de traitement qui diffèrent en fonction de ces mutations. Il est donc encore trop tôt pour donner des recommandations pour le traitement. Par exemple, la présentation clinique peut être différente entre des familles ayant le même degré de raccourcissement du QT. Dans deux familles, il y a eu un nombre élevé de morts subites à chaque génération de nouveau-né et dans la 3^e famille, on n'a relevé que de la fibrillation atriale sans syncope ni mort subite [1, 2]. Tous les

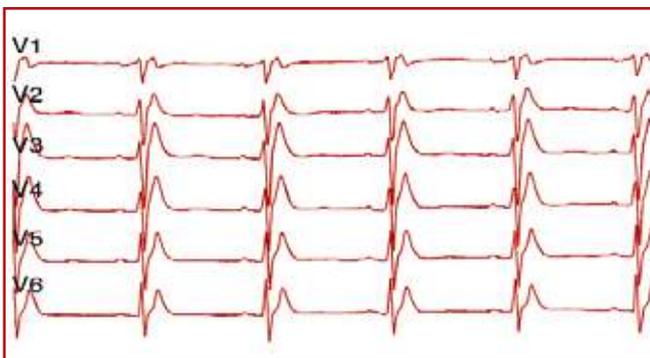


Fig. 1 : Cet électrocardiogramme montre les dérivations précordiales d'un patient ayant un syndrome du QT court. On voit bien le QT raccourci. La repolarisation entière est raccourcie et l'onde T naît immédiatement à la fin de l'onde S.

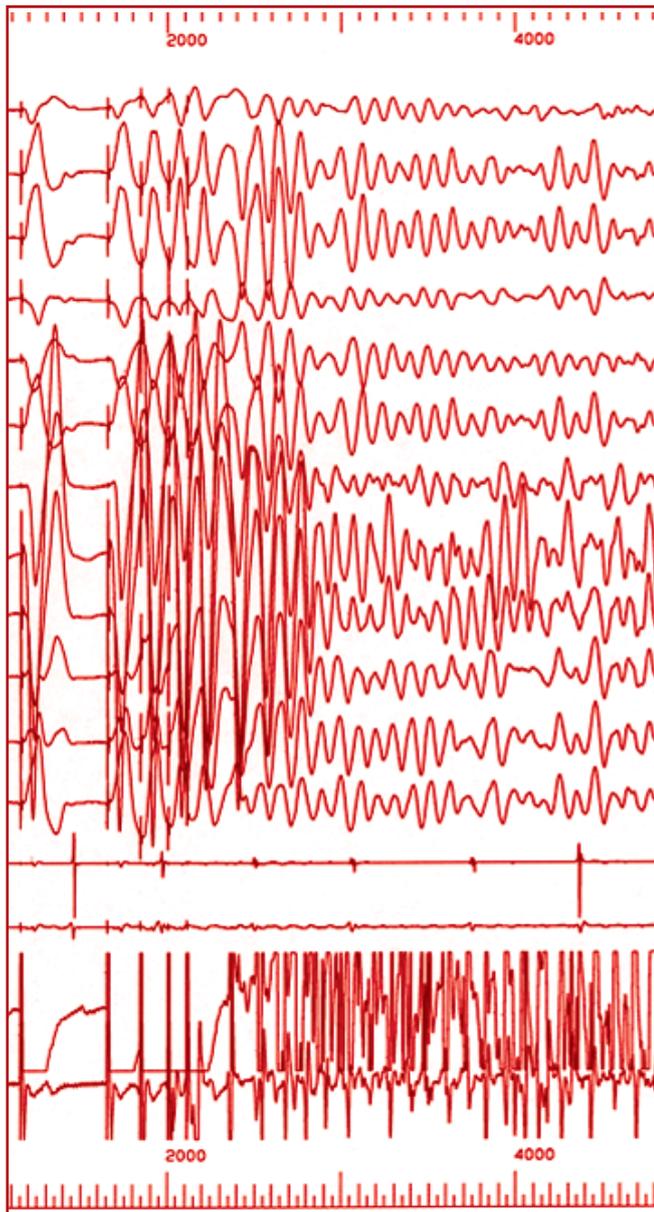


Fig. 2 : Ce tracé montre l'induction d'une tachycardie ventriculaire au cours d'une stimulation ventriculaire programmée chez un patient ayant un syndrome du QT court.

patients ayant une mutation de HERG et ayant subi une exploration électrophysiologique présentaient des périodes réfractaires auriculaires et ventriculaires s'étalant de respectivement 120 à 180 ms (148 ± 14 ms) et 120 à 180 ms (148 ± 11 ms). Dans ces deux familles, une fibrillation ventriculaire a été induite lors de la SVP, ce qui reflète la grande vulnérabilité liée à la dispersion des périodes réfractaires [1, 2, 6] (**fig. 2**).

Les trois différentes mutations identifiées à ce jour ont été étudiées *in vitro* : elles entraînent un gain de fonction amenant soit à

une perte des propriétés de rectification pour des potentiels membranaires à des valeurs physiologiques, soit à un changement de l'activation vers une phase plus précoce du potentiel d'action, soit à une accélération de la phase finale de la repolarisation.

La différence de morphologie de l'onde T et du raccourcissement de l'intervalle QT peut s'expliquer par le fait que les différents courants affectés par les mutations participent de façon inégale à la repolarisation. On ne sait pas comment l'expression de ces mutations varie en fonction du tonus vagal et sympathique ou des autres influences extérieures [8].

Le point commun à ces mutations, qui explique la susceptibilité aux arythmies ventriculaires, est la large dispersion des périodes réfractaires ventriculaires due au potentiel d'action raccourci de façon inhomogène dans le ventricule et dans les différentes couches du myocarde ventriculaire [1-3, 10-13].

■ DIAGNOSTIC

Le diagnostic devrait suivre plusieurs étapes et exclure tout d'abord les autres causes de raccourcissement du QT : hyperkaliémie, hypercalcémie, acidose, intoxication digitalique, hyperthermie. L'acétylcholine, les catécholamines et la testostérone sont également des substances qui peuvent raccourcir le QT.

Après avoir exclu également une cardiopathie structurelle, il faut pratiquer une exploration électrophysiologique complète avec mesure des périodes réfractaires effectives auriculaires et ventriculaires, et rechercher une vulnérabilité ventriculaire.

Enfin, le diagnostic génétique doit être pratiqué pour le patient et pour sa famille pour caractériser la mutation et les sujets porteurs.

■ TRAITEMENT

Le risque de mort subite étant élevé chez les patients ayant un QT court, le traitement pharmacologique ne doit être considéré qu'avec circonspection [2, 3, 9]. Un défibrillateur a été proposé et implanté à tous les patients à l'exception de la fillette de 5 ans porteuse de la mutation *KCNH2* et de 2 patients qui l'ont refusé. Cependant, des substances pharmacologiques ont été testées pour leurs propriétés sur l'intervalle QT et sur l'inductibilité de la fibrillation ventriculaire. Elles peuvent servir de traitement accompagnant le défibrilla-

teur implantable. Qui plus est, les patients souffrant de fibrillation atriale peuvent avoir besoin d'un traitement. Jusqu'à maintenant, des produits ont été administrés à des patients ayant la mutation de KCNH2 (HERG) [6, 7, 14, 15].

Il y a eu des observations intéressantes. Le sotalol en tant que bloqueur de IKr a été incapable de prolonger l'intervalle QT de ces patients, ce qui a été observé également in vitro, avec l'absence d'effet du sotalol sur le canal HERG muté. En revanche, la quinidine a été capable de prolonger l'intervalle QT de tous les patients jusqu'à une valeur normale, de restituer les propriétés d'adaptation à la fréquence cardiaque, et de prévenir l'inductibilité d'une fibrillation ventriculaire chez 4/4 patients qui ont été étudiés de façon répétée [2, 3, 7, 14]. Par ailleurs, la quinidine a normalisé les périodes réfractaires ventriculaires effectives. Dans une étude parallèle in vitro utilisant la quinidine sur le courant mutant, une réduction de ce courant a été observée. L'ibutilide en tant que bloqueur d'IKr a aussi été inefficace chez 2 patients. Le flécaïnide a légèrement prolongé l'intervalle QT mais n'a pas rendu la FV non inductible. Chez 2 patients ayant une mutation HERG avec fibrillation auriculaire, la propafénone a été capable de supprimer les accès de fibrillation atriale, mais n'a pas normalisé le QT [6].

En résumé, le traitement pharmacologique des patients ayant un syndrome du QT court peut servir à supprimer la FA, ou comme traitement additif pour les épisodes récurrents de troubles du rythme ventriculaires. Il devrait être réservé comme traitement de deuxième intention, quand le défibrillateur est refusé ou impossible pour quelque raison que ce soit.

Le traitement pharmacologique par les bloqueurs du courant affecté par la mutation peut se révéler inefficace comme cela a été constaté chez les porteurs de la mutation de KCNH2 (HERG).

Les études pharmacologiques devraient enfin inclure des investigations sur l'adaptation de l'intervalle QT et sur les périodes réfractaires, car une substance qui est capable de prolonger l'intervalle QT à des faibles fréquences peut

échouer à des fréquences plus élevées, et parce que la prolongation des périodes réfractaires effectives ventriculaires a été associée à la non inductibilité de la fibrillation ventriculaire dans ce qui a été rapporté. ■

Bibliographie

1. GUSSAK I, BRUGADA P, BRUGADA J *et al.* Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology*, 2000; 94: 99-102.
2. GAITA F, GIUSTETTO C, BIANCHI F *et al.* Short QT syndrome: A familial cause of sudden death. *Circulation*, 2003; 108: 965-70.
3. BRUGADA R, HONG K, DUMAINE R *et al.* Sudden death associated with short QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation*, 2004; 109: 30-5.
4. BELLOCQ C, VAN GINNEKEN AC, BEZZINA CR *et al.* Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation*, 2004; 109: 2394-7.
5. PRIORI SG, PANDIT SV, RIVOLTA I *et al.* A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res*, 2005; 96: 800-7.
6. BJERREGAARD P, GUSSAK I. Atrial fibrillation in the setting of familial short QT interval. *Heart Rhythm*, 2004; S165 (abstract).
7. WOLPERT C, SCHIMPF R, GIUSTETTO C *et al.* Further insights into the effect of quinidine in short QT syndrome caused by a mutation in HERG. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005; 16: 54-8.
8. GIUSTETTO C, DI MONTE F, WOLPERT C, BORGGREFE M, SCHIMPF R, SBRA-GIA P, LEONE G, MAURY P, ANTONON O, HAISAGUERRE M, GAITA F. Short QT Syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J*, 2006; 27: 2440-7.
9. SCHIMPF R, BAUERSFELD U, GAITA F, BORGGREFE M, WOLPERT C. Short QT syndrome: successful prevention of sudden cardiac death in an adolescent by implantable cardioverter defibrillator treatment for primary prophylaxis. *Heart Rhythm*, 2005; 2: 416-7.
10. ANTZELEVITCH C. Cellular basis and mechanism underlying normal and abnormal myocardial repolarization and arrhythmogenesis. *Ann Med*, 2004; 36: 5-16.
11. EXTRAMIANA F, ANTZELEVITCH C. Amplified transmural dispersion of repolarization as the basis for arrhythmogenesis in a canine ventricular-wedge model of short-QT syndrome. *Circulation*, 2004; 110: 3661-6.
12. LIU XK, KATCHMAN A, WHITFIELD BH *et al.* In vivo androgen treatment shortens the QT interval and increases the densities of inward and delayed rectifier potassium currents in orchietomized male rabbits. *Cardiovasc Res*, 2003; 57: 28-36.
13. CHENG TO. Digitalis administration: an underappreciated but common cause of short QT interval. *Circulation*, 2004; 109: e152.
14. GAITA F, GIUSTETTO C, BIANCHI F *et al.* Short QT syndrome: pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 1494-9.
15. SCHIMPF R, WOLPERT C, BIANCHI F *et al.* Congenital short QT-syndrome and ICD treatment: inherent risk for inappropriate shock delivery. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003; 14: 1273-7.